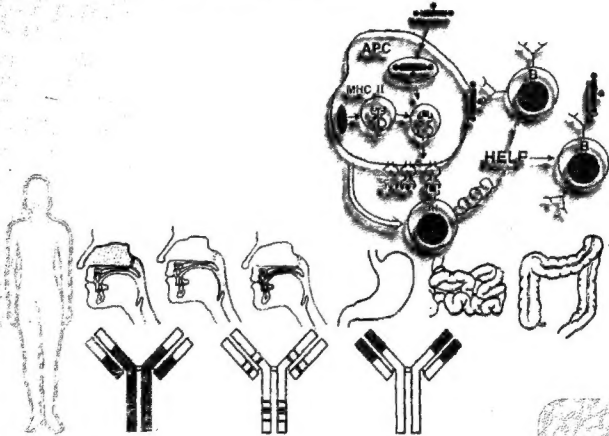




علم المناعة

تأليف

دونالد إم. ويروجون ستيوارت



ترجمة

الدكتور ماهر البسيوني حسين

جامعة الملك سعود

النشر العلمي و المداييع







علم المناعة

تأليف
دونالد إم. وير وجون ستوارت

ترجمة

الدكتور ماهر البسيوني حسين
أستاذ، قسم النبات والأحياء الدقيقة
كلية العلوم - جامعة الملك سعود



General Organization of the Alexan-
dria University - Egypt

Publishers & Distributors

النشر العلمي والطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب. ٢٤٥٤ الرياض ١١٤٥١ - المملكة العربية السعودية



جامعة الملك سعود، ١٤١٩هـ

This Arabic translation of:

هذه ترجمة عربية مصرح بها لـ

"Immunology" by: Donald M. Weir and John Stewart. c Longman Group UK. Limited 1993, 7th. ed.

Translation copyright c 1998. by King Saud University

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

وير، دونالد إم.
علم المناعة/ دونالد إم. وير، جون ستewart؛ ترجمة ماهر البسيوني حسين -
الرياض.
٥٦٨ ص، ١٧ × ٢٤ سم
ردمك ٣-٧٣١-٠٥-٩٩٦٠ (غلاف)
١- المناعة ١- ستewart، (م. مشارك)
ب- حسين، ماهر البسيوني (مترجم) ج- العنوان
ديوي ٥٩١، ٢٩ ١٩/٠٢٨٣

رقم الإيداع: ١٩/٠٢٨٣
ردمك ٣-٧٣١-٠٥-٩٩٦٠ (غلاف)

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة شكلها المجلس العلمي بالجامعة، وقد وافق المجلس على نشره بعد اطلاعه على تقارير المحكمين في اجتماعه الثاني عشر للعام الدراسي ١٤١٥ / ١٤١٦ هـ. المعقود في ١٤ / ٨ / ١٤١٥ هـ الموافق ١٥ / ١ / ١٩٩٥ م.



إهداء

أهدي ثمرة جهد هذه الترجمة إلى روح والدي طيب الله ثراهما وإلى زوجتي وأبنائي وإلى أساتذتي وزملائي الذين أسهموا بالتشجيع والمؤازرة والتعاون، وإضاءة الطريق أمام مسالك هذا العلم الجديد بمكتشفاته ومنعطفاته وأهميته العلمية والتطبيقية والعلاجية ومصطلحاته والذين مهدوا لي الطريق بإسهاماتهم الطيبة .

كما أشكر طلابي في جامعات مصر والجامعات العربية المختلفة الذين استجابوا وتفاعلوا مع هذا المقرر، الذي قمت بتدريسه على مدى سنوات طويلة، مما حفزني لأن أثري المكتبة العربية بترجمة واحد من أهم الكتب المعاصرة لعالم مرموق آثر أن يضيف إلى العلم شابًا ليكمل بهما تواصل الأجيال في علم دائم التجدد يوما بعد يوم، أو في كل ساعة ليصبح من العلوم العصرية المرموقة . وتعتقد على علم المناعة آمال عراض في فهم أسرار الصحة والمرض . ولهذا أدعو الله العلي القدير أن يفيد به الطلاب العرب والزملاء والله يجزي لنا خير الجزاء .

الترجم

مقدمة المترجم

لعل علم المناعة قد أصبح لدى المتخصصين والعامة علمًا تظهر أهميته في حياة الإنسان والحيوان جليلة، خاصة وأن الله سبحانه وتعالى عندما خلق الداء خلق له الدواء. ويتميز الإنسان - أرقى المخلوقات - بأن الله قد أنعم عليه بجهاز كامل للمناعة يصد عنه غائلة الجراثيم والميكروبات ومسببات الأمراض من كل لون وصف. ولولا وجود هذه الدفاعات الحربية الاستراتيجية في الجسم لكان أضعف ميكروب أو مسبب للمرض كافيًا لأن يهلك الإنسان في أيام معدودات. وما شبغ فيروس الأيدز ببعيد ليحكي عن الأهوال التي يعاني منها مريض الأيدز والذي لا بد وحتماً أن يموت. . . وذلك لأن جزءاً من مناعته قد تحطمت.

والأمثلة كثيرة والأسئلة أكثر والمشكلات التي تظهر في حياة الإنسان حول المناعة تتفاقم. . . مثل أنواع الحساسية. . . والأطفال المبتسرين الذين يجب إكمال نموهم ونمو جهاز مناعتهم في حضانات خاصة بعيدة عن الجراثيم. . . ولماذا ينجح نقل الدم أو يكون وبالا على الآخرين؟

وكذلك ماهي الشروط المناعية لزراعة الأعضاء؟ . . . وهل يمكن أن يهاجم الجسم ذاته ويدمره، وما موقف الجهاز المناعي من ذلك؟! . . . وماهي الأسباب المناعية للسرطان ولأمراض أخرى؟ . . .!

وكيف يتم العلاج المناعي؟ . . . تلك وعشرات الأسئلة تراود الإنسان الذي لم يكن يدرك ذلك لولا ماتكشفت عنه الدراسات في علم الناعة.

وأثناء دراستي بإنجلترا منذ أكثر من عشرين عامًا كان دونالد وير من أشهر علماء المناعة في بريطانيا . . وتداولت مؤلفاته وطبعت عشرات الطباعات وقد اعتمدت على هذه الكتب في تدريسي لقرر المناعة في كثير من الجامعات المصرية والعربية . لذا فقد وجدت أن ترجمة هذا الكتاب إلى العربية سوف يوفر للدارس وللقارئ العربي مرجعًا ممتازًا يحتوي على خبرة عالم كبير ، وعلى تجديد مفيد خاصة في الطبعة العاشرة . وأقدم هذا الكتاب للمهتمين بعلم المناعة من الدارسين والباحثين في كليات العلوم والعلوم التطبيقية والطب والصيدلة والزراعة . . . وأرجو أن يجد فيه الجميع غايتهم والله ولي التوفيق .

الترجم

الأسس التي ارتكزت عليها الترجمة والعمل في اختيار المصطلحات

- ١ - تم التقيد بدليل مرشد الترجمة الخاص بمركز الترجمة .
- ٢ - في معظم الحالات تم استخدام كلمة واحدة مقابل التعبير الأجنبي ، إلا فيما يكون قد درج عليه المعنى أو استكمالاً لموضوعه .
- ٣ - استبعدت الكلمات الأجنبية المعربة إلا لقليل جداً من الذي لم يكن التوصل لمقابله باللغة العربية .
- ٤ - لتنام المعرفة بالمصطلحات العلمية الجهرية ، كتبت العناوين الرئيسة والمصطلحات العلمية باللغتين العربية والإنجليزية علاوة على وجودها بقائمة المحتويات .
- ٥ - نظراً لاختلاف الترجمة العلمية وبعض المفردات اللغوية من بلد عربي إلى آخر ، فقد اعتمد في هذه الترجمة على المصطلحات والمعاني الأكثر عمومية وتداولاً ، كما روجعت هذه المصطلحات بكاملها في بعض الكتب العربية المؤلفة والترجمة في هذا المجال . لكن الاعتماد الأساسي ارتكز على استخدام المعاجم التالية :
 - ١ - المورد (١٩٩٣م) .
 - ٢ - قاموس المصطلحات العلمية والفنية ١٩٨٠م .
 - ٣ - قاموس حتي الطبي ١٩٩٢م .
 - ٤ - المعجم الطبي الموحد (حتي والخطيب) الطبعة الثالثة ١٩٨٣م .
 - ٥ - القاموس الطبي (بشاي ١٩٩٣م) .
- ٦ - تمت مراجعة كل هذه المصطلحات مع مجموعة من الزملاء الذين يدرسون هذا العلم في مصر وليبيا والمملكة العربية السعودية والسودان ، سواء في كليات الطب أو الطب البيطري أو الصيدلة أو العلوم ، وقد روعي ذلك في المتن .

مقدمة المؤلفين

إن دفع المحركات النفائفة لخطى علم المناعة لم يتوان منذ ظهور الطبعة السادسة في عام ١٩٨٨ م. وقد استلزم هذا إعادة الكتابة الكاملة لجزء المناعة الأساسية مع التغيرات الشاملة في فصول «علم المناعة في التطبيق». وقد تم تقديم أعداد كبيرة من الأشكال الجديدة والجداول. واعتمد ذلك على خطة منهج دراسي قدم لطلاب الطب والعلوم. وليس من الممكن في منهج دراسي تقديم مسح شامل لتطبيق علم المناعة في مدى ضخم من الموضوعات، التي يضمها علم المناعة السريرية (الإكلينيكية). وقد صممت المادة المعروضة، لتعطي بصيرة نافذة على طريق المعرفة المناعية، والتي يمكنها أن تساعد في تفسير أمراض الحالات المرضية وأصلها، ولكن فيما يتعلق بمراجع أكثر تفصيلاً فقد تم تقديمها بوصفها متوناً تخصصية ومقالات مرجعية. وصمم شكل الكتاب ليخاطب هؤلاء الذين يفضلون الأوصاف بالكلمات أكثر مما هي بالرسوم المعقدة. إن قوائم الأهداف التي أعطيت في بداية الفصول، قد قصد بها المساعدة في إجابة عن السؤال: إلى أي مدى أتوقع أن أعرف؟ ويجب أن تخدم بوصفها مرشداً مبدئياً لهذا الاستفهام الدائم التكرار.

ومرة أخرى فقد قدم المؤلفان مساعدة تحريرية تفوق التقدير وتشجيعاً على مدى مراحل الإعداد.

دي. إم. دبليو. (D. M. W.) ١٩٩٣ م.

جيه. إس (J.S.)

المحتويات

الموضوع	صفحة
إهداء	هـ
مقدمة المترجم	ز
الأسس التي ارتكزت عليها الترجمة	ط
مقدمة المؤلفين	ك
الباب الأول : علم المناعة الأساسية	
الفصل الأول : المناعة	١
الفصل الثاني : المناعة الطبيعية (الأصلية)	٢٣
الفصل الثالث : مولد المضاد والتعرف إلى مولد المضاد	١٢٢-٥٥
الفصل الرابع : المناعة المكتسبة	١٢٣
الباب الثاني : علم المناعة في التطبيق	
الفصل الخامس : الإصابة والمناعة والحماية	٢١١
الفصل السادس : علم الدم المناعي	٣٣١
الفصل السابع : مناعة زرع الأنسجة	٣٤٧
الفصل الثامن : المرض السرطاني	٣٦٥
الفصل التاسع : المرض المناعي	٣٨٩
الفصل العاشر : تفاعل الجسم المضاد مع مولد المضاد وتطبيقاتها في	
الفحوص العملية	٤٤٩
ثبت المصطلحات	٥٠١
كشاف الموضوعات	٥٦١



علم المناعة الأساسية **Basic Immunology**

● المناعة ● المناعة الطبيعية (الأصلية) ● مولدات المضادات
والتعرف إلى مولد المضاد ● المناعة المكتسبة .

الفصل الأول

Immunology المناعة

- التعرف ● المناعة ● الجهاز المناعي ● الخلايا الليمفاوية ●
- الخلايا النخاعية ● السايטوكاينات ● خواص المناعة المكتسبة ●
- مجال علم المناعة ● مراجع مختارة ●

إن للأنسجة والخلايا - القادرة على إظهار ماهو معروف الآن بالاستجابة المناعية المكتسبة - تاريخًا تطوريًا، يعود إلى نحو ٤٠٠ مليون سنة، وقد احتفظت الأشكال المأخوذة بهذه الاستجابة أثناء هذه الفترة بثبات عجيب، على كل من المستويين الجزيئي والوظيفي. وحافظت جزيئات البروتين المسؤولة عن ذلك على نمطها الأساسي، مع تباین كان قد حدث من خلال الضغوط التطورية الانتخابية على هذا النمط الأساسي.

التعرف Recognition

لقد نشأت هذه الظواهر المناعية، كما هو معبر عنها في الحيوانات الراقية من آليات تعرف recognition mechanisms ومكَّنت أي حيوان متعدد الخلايا أن يميز بين ذاته itself وغيره الغريب foreign من الأنواع. وتعتمد هذه الفكرة للتفريق بين الذات وغير الذات self/non self discrimination على دعائم النظرية المناعية. وتظهر آليات التعرف المناعي مبكرًا في التطور، ويمكن أن تری في الكائنات البحرية، مثل الإسفنجيات sponges. فتتظم عملية معاودة تجمع reagggregation المستعمرات المتناثرة عن طريق تعرف البروتينات السكرية glycoproteins السطحية النوعية للأنواع. ويعزى فشل

الأنواع الغريبة للاتصاق ببعضها بعضاً إلى شكل بدائي من طرد العضو المزروع graft. فللخلايا المبطنة لتجويف الإسفنجيات القدرة على اصطياد وابتلاع (التقام phagocytose) الكائنات الموجودة في الماء وسحبها إلى هذا التجويف . وتؤدي آليات مماثلة دوراً في التحور الشكلي metamorphosis للحشرات لإزالة النسيج الميت والمتحلل . وتحدث ظاهرة تعرف هامة في التفاعل بين حبوب اللقاح وميسم النبات ، تعتمد على طبيعة بروتينات السطح . ويحدث التلقيح pollination والإنبات فقط ، إذا كانت حبة اللقاح والميسم متوافقة وراثياً genetically compatible ، ويمنع الإخصاب الذاتي .

ويبدو أن الأنواع البحرية البدائية ، مثل نجم البحر starfish والشعاب المرجانية corals ، لها القدرة على رفض الأعضاء المزروعة grafts من الأشكال التي لا تربطها بها صلة . ويمكن التفريق بين الذات / غير الذات من الحفاظ على علاقات نوعية specific partnership بين الخلايا للكائن المتعدد الخلايا ، وتمد الكائن بفوائد إضافية للتعرف واستبعاد المكونات الذاتية المتغيرة والكائنات المتطفلة الشديدة الضرر ، مثل الفطريات والبكتيريا .

إن جزيئات سطح الخلية المعينة التي يمكن بواسطتها تعريف الغرابة foreignness وتحديد كونها عادة من السكريات ، أو البروتينات السكرية ، ويطلق عليها المستقبلات receptors ، وهي ذاتها بروتينات ، أو بروتينات سكرية . ومن الجدير بالذكر أن يلاحظ أن إنتاج الجلوبيولين المناعي إم (immunoglobulin-M) (IgM) ، واحد من بروتينات التعرف في الفقاريات العالية ، وهو غالباً يستحث بجزيئات الكربوهيدرات . ويعتقد أن IgM يشبه كثيراً أصل كل أشكال الجلوبيولين المناعي ، ويرجع أصله إلى أكثر الفقاريات بدائية وهو السمك .

ومن المحتمل أن تكون خلايا الجهاز المناعي مشتقة من آليات الدفاع الخلوية البدائية ، التي ظهرت مع تطور الفقاريات . ويعبر عن هذا بابتلاع الدقائق الغريبة وتحويلها . ولا تستجيب الخلايا المبتلعة phagocytic المسؤولة عن هذا الانقسام ، ولذا فإن الحيوان لا يستطيع أن يكون مكيفاً adapted أفضل ، ليتعامل بفعالية أكثر مع المادة الغريبة .

المناعة Immunity

توجد آليات دفاع عديدة مختلفة، من شأنها أن تحمي الفرد من الأحياء الدقيقة، ومن أي مادة شديدة الضرر . وبعض هذه، شاملة الحواجز الطبيعية، مثل: الجلد، والخلايا المبتلعة ومواد كيميائية معينة والإنزيمات ، وتكون نشيطة قبل التعرض للمادة الغريبة . ولاتقوي آليات المناعة الطبيعية natural or innate هذه بسابق التعرض إلى المواد الغريبة، كما وأنها لاتفرق بينها وآليات المناعة الأخرى ، التي تعرف شموليًا بالمناعة المكتسبة، أو المكتيفة acquired or adaptive ، وهي مكوثات لها القدرة على التعرف إلى التباين الموجود على تراكيب المادة الغريبة . وبهذا يكون لآلية الدفاع المتولدة هذه القدرة على الإزالة النوعية للمادة المهاجمة ، وبالإضافة ، فإن أي تعرض لاحق يؤدي إلى استجابة مناعية أكثر كفاءة وفعالية . ويبيّن الجدول رقم (١ ، ١) صفات المناعة الطبيعية والمكتسبة ومكوناتهما .

جدول رقم (١ ، ١) . صفات المناعة الطبيعية والمكتسبة ومكوناتهما .

المناعة الطبيعية	المناعة المكتسبة
غير نوعية non specific	نوعية
لاتتغير مع تكرار التعرض	تكوّن ذاكرة memory
حواجز ميكانيكية	
مواد قاتلة للبكتيريا bactericial	
الفلورا الطبيعية flora	
سائلة humoral	
بروتينات الطور الحاد acute phase proteins	الجسم المضاد
الإنزيم المحلل الهادم lysozyme	
المكمل complement	
الوسيلة بالخلايا cell - mediated	الخلايا الليمفاوية - ت
الخلايا القاتلة طبيعيًا	T- lymphocytes
الخلايا المبتلعة phagocytes	

يشتق معنى مصطلح مناعة من الأصل اللاتيني *immunatas* (الإعفاء من الضرائب المدنية الممنوحة لنواب البرلمان *senators* ، كما هو مأخوذ الآن من الاستخدام المبكر الذي يعني الإعفاء من الخدمة العسكرية ، أو من دفع الضرائب).

(إذ أنه قد عُرِفَ من زمن طويل أن هؤلاء الذين يشفون من الأمراض الوبائية مثل الجدري *small pox* أو الطاعون *plague* كانوا معفيين من أي إصابات لاحقة ، وأن مثل هؤلاء الأشخاص المحصّنين (المعفيين) كانوا يستخدمون غالباً أثناء أي وباء ، لرعاية هؤلاء الذين يعانون من مرض نشيط . وقد سُجِّلَ التطعيم والتحصين (التحصين *immunization*) ضد الجدري ، بواسطة عملية التجدير *variola* باستخدام مادة من حالات هيئة للجدري (جدري التحصين *variola*) ، كما مارسه الصينيون نحو عام ٥٩٠ قبل الميلاد ، كما تمت ممارسته أيضاً في الهند في الأزمنة القديمة . فقد كانت القشور *crusts* الجافة من بثرات الذين يعانون من المرض ، إما أن تستنشق من الأنف ، أو أن توضع ندفات قطن مضغوطة *pledgets* ، محملة بمسحة الجدري ومخزنة لمدة عام بعد الإصابة ، على خدشات *scratches* في الجلد . وقد تم إدخال هذه الطريقة في إنجلترا من تركيا في زمن الملك جورج الأول *George I* بواسطة السيدة ماري وورتللي مونتاجو *Lady Mary Wortley Montagu* زوجة السفير البريطاني في القسطنطينية *Constantinople* . إذ كان يتم إدخال المادة المأخوذة من بثرات *lesions* الجدري على طرف إبرة كبيرة في عرق المستقبل *recipient* . ولم تكن هذه الطريقة خالية من المحاذير ، فإذا لم يتكشف ذات المرض لدى المستقبل ، فقد يبقى الخطر من انتقال إصابات أخرى ، مثل الجزام *leprosy* أو الزهري *syphilis* . وقد أقنع جورج الأول ليسمح بحقن اثنين من أحفاده ، ومن ثم أصبح التطعيم (التحصين) ضد الجدري *variola* واسع الانتشار في كل أنحاء الدولة . واستخدمت هذه الممارسة *practice* على نطاق ضيق حتى نهاية القرن السابق في مرتفعات أسكتلندا *Scotitish High lands* وويلز *Wales* وتم إدخالها في أمريكا بواسطة المهاجرين من العبيد السود في بداية القرن الثامن عشر .

وحتى مع المحاذير المرتبطة بالتحصين ، ومع أن الجدري كان واسع الانتشار وأن الخوف من النسبة الصغيرة التي يتكشف لديها المرض بعد الحقن *inoculation* فإنها كانت مقبولة بوصفها خطراً له مايبرره . ففي إنجلترا في زمن جورج الأول كان من المرجح

أن ٦٠ من كل ١٠٠ شخص يتكشف لديهم المرض ، وأن نصف هؤلاء كانوا يموتون . ونظراً لفعالية التطعيم ضد الجدري في منع موت الأطفال الصغار والنساء أثناء وضع الحمل ، فقد سار الاعتقاد إلى أن ذلك كان مسؤولاً بشدة عن الزيادة الكبيرة في التعداد في الجزء المبكر من القرن الثامن عشر . وقد طبق فرانسيز هوم Francis Home طبيب إدنبره Edinbrugh ، الذي كانت طريقة التطعيم بالجدري مألوفة لديه ، القاعدة نفسها في عام ١٧٥٨ م للحقن ضد الحصبة measles . وحمل هوم في كتاب جيبه قطعاً من القطن منقوعة في الدموع ، أو الدم ، أو عصارة الأنسجة المأخوذة من قطع incision في طفح rash المريض . وكانت قطع القطن توضع فوق قطع في المستقبل ، وقد ظهرت في ٧ من ١٥ من الأفراد المحصنين بهذه الطريقة حصبة خفيفة mild بعد فترة حضانة نحو ٩ أيام .

كان إدوارد جينر Edward Jenner نحونهاية القرن التاسع عشر أول من شرع في المدخل العلمي للتحصين immunization . فقد أخذ بملاحظات عملت قبل ذلك بعشرين عاماً بواسطة بنيامين جستي Benjamin Jesty فلاح دورشستر Dorchester ، التي مؤداها أن الأشخاص الذين يُعرضون لجدري البقر ، أو يحقنون به عمدًا deliberately كانوا محميين ضد الجدري الآدمي . ولم يؤسس جينر فقط قيمة التحصين بجدري البقر ، ولكنه كان قادراً أيضاً على نقل الإصابة بالجدري من شخص لآخر .

وكانت الصعوبات التي واجهت جينر في الحصول على موافقة بالتحصين vaccination (في الكلمة اللاتينية فاكسيناس vaccinus - التي تشير إلى البقرة) جمّة وقد وضعت بطريقة أخاذة في كتاب النصر باللقاحات Victory with vaccines (الذي ألفه إتش جيه . باريش H.J. Parish عام ١٩٦٨ م) .

وأعطت الورقة البحثية paper لجينر عام ١٧٩٨ م ، النتائج والخلاصات عن دراسته ، ولكنها رفضت من قبل الجمعية الملكية Royal Society وتعرض لانتقادات لاذعة ورسمت عنه رسومات كاريكاتيرية caricatures متضمنة كارتوناً cartoonist يمثل أشخاصاً مطعمين (محصنين) تحولوا إلى أبقار . وفي عام ١٨٠٢ و ١٨٠٧ م أعطى منحة برلمانية (تخفيضاً في الضرائب والرسوم) . وللدهشة ، فلم يصبح التحصين بالجدري مشروعاً حتى عام ١٨٤٠ م . وبعد عامين من نشر بحث جينر ، حصل دكتور

بنيامين ووترهاوس Dr. Benjamin Waterhouse من جامعة هارفارد Harvard على موارد للقاح، وقد أصبح استخدامه واسع الانتشار في أمريكا، كما تم تحصين قوات نابليون، وقد سمي أول طفل يحرص في روسيا باسم فاكسينوف .

وتم وضع أمس فهم المناعة باختراع المجهر بواسطة ليكنهوك Leeuwenhoeck ، والتعرف إلى الأحياء الدقيقة وتقديم النظرية الجرثومية للمرض germ theory of disease لباستير Pasteur . وأدت ملاحظة باستير بالمصادفة من أن المزارع القديمة لعصويات كوليرا الدجاج، لا تؤدي إلى المرض المتوقع في الدجاج مما أدى لتطوير طرق لتقليل شراسة virulence الكائنات الدقيقة الممرضة pathogenic وهي فيما يسمى الإضعاف أو الوهن attenuation . إن الحماية التي تعطى للحيوانات لدى حقنها بمثل هذه الكائنات المضعفة، أدت إلى الاستخدام الواسع الانتشار لهذه الطريقة في أغراض التحصين .

وبنهاية القرن التاسع عشر، طوّر روبرت كوخ Robert Koch تقنيات الصبغ وأخيراً، تثبيت الكائنات على الشرائح . ويُن عمل على الجمرة الخيشة anthrax أن المرض يمكن أن ينتقل من حيوان لحيوان، بواسطة مزارع نقية . واستمر في عمله، ليصف عصويات السّل tubercle bacilli وظاهرة فرط الحساسية المتأخرة delayed hypersensitivity أو المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated immunity كما هي معروفة هذه الأيام . وبدأ علم المناعة immunology كعلم بيان فون بهرنج وكتاساتو Von Behring and Kitasato لمعهد كوخ بيرلين في عام ١٨٩٠م لمادة مضادة للبكتيريا antibacterial ، تسمى مضاد السم antitoxin ، في دم الحيوانات المحصنة ضد كائنات التيتانوس tetanus والدفتريا diphtheria . ويمكنه نقل الحماية من التأثير الضار لبكتيريا إلى حيوانات خام native (غير محصنة unimmunized) وذلك بحقن مصل serum مأخوذ من حيوانات شفيت recovered من الإصابة . ويوجد المكون النشط، الذي يعرف الآن بالجسم المضاد antibody في جزء الدم الخالي من الخلايا، أي البلازما plasma أو المصل . وأنه هو أساس المناعة السائلة humoral immunity (وتعني كلمة humors سوائل الجسم) .

وبين فيفر وبوردت Pfeiffer and Bordet في بداية هذا القرن نشاط عامل المصل المسمى المكمل complement ، الذي يشارك مع الجسم المضاد في تدمير البكتيريا، والذي اتضح الآن أن له تنوعاً واسعاً من النشاطات الأحيائية المهمة . واقترح بول

إيرلش Paul Ehrlich النظرية الأولى لتكوين الجسم المضاد - نظرية الجسم المضاد - نظرية السلسلة الجانبية *the side chain theory* - وافترض ذلك وجود مُستَقْبَلَات receptores على سطح الخلايا، يمكن أن تتحرر في الدم، وتعادل *neutralize* سموم *toxins* البكتيريا. وسريعاً ما أصبح واضحاً بأن مواداً غير ميكروبية، يمكنها أن تستحث المناعة السائلية، وأن مصطلح الجسم المضاد الأكثر عمومية قد حل محل مضاد السم *antitoxin*.

وأدت نوعية *specificity* الجسم المضاد للعامل (بمعنى: الجسم الغريب) الذي استحث تكوينه إلى استخدام الأجسام المضادة كأدوات تحليلية *analytic tools*. بناء عليه، فإنه يمكن فهم خصائص المواد الغريبة (الأنتيجينات) للمواد البكتيرية وغير البكتيرية، كما قد أمكن تطوير نظم لتقسيم الكائنات الدقيقة على هذا الأساس. واستخدم لاندشتاينر Landsteiner تفاعلات الجسم المضاد - الجسم الغريب ليعرّف نظام مجموعة الدم **أب صفر** *ABO blood group system* على أساس اختلافات مولدات الضد *antigenic differences* في أغشية خلايا الدم الحمراء، وكان مسؤولاً أيضاً عن تأدية العمل الأساسي، على أساس كيميائي، لنوعية مولد الضد (الأنتيجين).

وتم التعرف على الجزء الذي تؤديه **الخلايا الالاقمة** *phagocytic cells* في استبعاد البكتيريا وتدميرها بواسطة ميتشنيكوف Metchnikoff عالم الأحياء الروسي الذي عمل في فرنسا. ولقد أصبح واضحاً مؤخراً التأثير المساعد للجسم المضاد (سُميت **مُحسّسات** *opsonins* بواسطة ألروث رايت Almroth Wright) في تشجيع الابتلاع، ومن ثَمَّ يلزم التوفيق بين مدرستين متعارضتين في الفكر، فيما يتعلق بالآليات المناعية - إحداهما تعتقد أن العملية تتم كاملة بعوامل من الدم والأخرى تتمسك بوجهة نظر خلوية كلية.

ولم يكن ذلك قبل سنة ١٩٥٠م لبيان أن التفاعلية لأنواع معينة من مولدات الضد (الأنتيجينات) تكون وسيطة *mediated* بالخلايا. فقد استعرض جورج ماكأنيس George Mackaness المقاومة للبكتيرية داخلية التطفل الخلوي *intracellular*، ليستيريا *Listeria monocytogenes*، وأنه يمكن أن تنتقل لحيوانات غير محصنة بواسطة خلايا وليس بالمصل. ويتم التحكم والتوسط في التفاعلات الوسيطة بالخلايا،

إما بواسطة الخلايا الليمفاوية مباشرة، أو من خلال جزيئات مُتَّجَّة بهذه الخلايا وتعمل بواسطة خلايا أخرى.

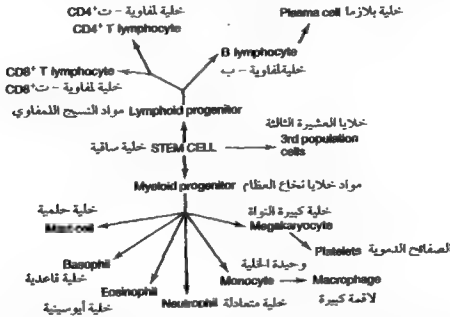
ويعمل وسيطاً للذراعِي المناعة المكتسبة، بمعنى السائلية والوسيطه بالخلية، نوعان متميزان من الخلايا الليمفاوية، فتستجيب الخلايا الليمفاوية ب B-lymphocytes لمولدات الضد بالتمايز differentiation إلى خلايا البلازما plasma cells المنتجة للأجسام المضادة. على حين تكون الخلايا الليمفاوية T - lymphocytes مسؤولة عن المناعة الوسيطة بالخلية. وتكون المناعة السائلية فعالة ضد المُمرضات خارجية الخلايا extracellular ومنتجاتها، لأنه يمكن للجسم المضاد أن يرتبط بهذه التراكيب ويسبب تدميرها. ولا تكون الأحياء الدقيقة، مثل الفيروسات ويكتيريا معينة وبعض الطفيليات parasites، عُرضة للجسم المضاد. وتؤدي المناعة الوسيطة بالخلية دوراً رئيسياً في إزالة elimination هذه الممرضات داخلية الخلايا بإحداث تحلل lysis للخلايا المصابة، أو تدمير داخل خلوي للكائن الدقيق.

الجهاز المناعي The Immune System

يتكون الجهاز المناعي من عدد من الأعضاء، ومن العديد من أنواع الخلايا المختلفة. وتتكشف كل أنواع خلايا الجهاز المناعي، والأنسجة الخلوية وخلايا الدم البيضاء leucocytes من خلايا متشعبة التفرع ساقية pluripotent stemstem cells في نخاع العظام bone marrow. وتتكشف أيضاً هذه الخلايا الساقية المنشئة للدم haemopoietic إلى خلايا الدم الأحمر erythrocytes. ويكون إنتاج خلايا الدم البيضاء من خلال مسارين رئيسيين للتمايز (الشكل رقم ١، ١) فيتج الخط النسيلى الليمفاوي lymphoid lineage الخلايا الليمفاوية T والخلايا الليمفاوية B بينما يعطي المسار النخاعي myeloid الخلايا البيضاء وحيدة النواة mononuclears ومتعددة الشكل النوي polymorphnuclear فضلاً عن الصفائح platelets والخلايا الحلمية mast cells. وتشارك الصفائح الدموية في تجلط الدم blood clotting والالتهاب inflammation على حين تشبه الخلايا الحلمية الخلايا القاعدية basophiles ولكنها توجد في الأنسجة. وتوجد عشيرة ثالثة من الخلايا الليمفاوية، تعرف أيضاً بالخلايا الصغرى null cels أو التي لا هي خلايا ت، ولا هي خلايا B والتي تتكشف من مسار غير معلوم.

الخلايا الليمفاوية Lymphoid Cells

تكون الخلايا الليمفاوية نحو ٢٠٪ من خلايا الدم البيضاء الموجودة في الدورة الدموية circulation للشخص البالغ. وتعتبر الخلايا الليمفاوية الناضجة طويلة العمر، ويمكنها أن تعيش للعديد من السنين كخلايا ذاكرة memory cells. وتعد الخلايا وحيدة النواة متباينة، فيما يتعلق بالحجم والشكل الظاهري. وتكون الخلايا الليمفاوية الصغيرة النموزجية غير محببة agranular وتشتمل على عائلتي خلايا وخلايا ب. ويطلق على الخلايا الكبيرة الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة، لأنها تحتوي على حبيبات سيتوبلازمية. وللخلايا الموجودة بين هذه العشييرة القدرة على أن تقتل خلايا سرطانية tumour معينة، أو مصابة بالفيروسات (قتل طبيعي natural killing) وتدمر الخلايا المغطاة coated بالجلوبيولين المناعي immunoglobulin antibody - dependent cell mediated cytotoxicity (قتل الخلايا الوسيط بالجسم المضاد المعتمد على الخلايا).

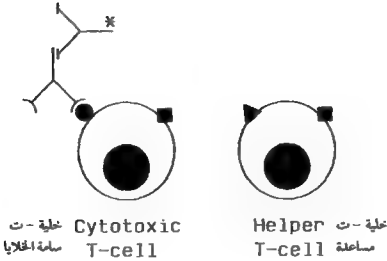


شكل رقم (١، ١). خلايا الجهاز المناعي. يُشتق الخطان النسيلايان الرئيسان، الليمفاوي والنخاعي، من خلايا ساقية متشعبة الضريع، ومن خلايا موجودة في نخاع العظام. وللنسيجي الليمفاوي العام القدرة على إعطاء كلا من الخلايا الليمفاوية ت، ب. وتكشف خلايا ب في نخاع العظام وعندها تكون تميزت في النهاية تصبح خلايا بلازما منتجة للجسم المضاد. ويصبح نسيجي النسيج الليمفاوي الذي ينضج في الغدة التيموسية أعضاء تحت مجموعة واحدة من خلايا - ت. ويكون نسيجي النخاع قادراً على إنتاج الخلايا للحبيبة (الغضائية): الأيوسينية والمتعادلة) أو الخلايا الحلمية، الخلايا كبيرة للمجموعة الصبغية التي تعطي الصفائح الدموية ووحيدات الخلايا التي تميز إلى لاقعات كبيرة عندما تدخل الأنسجة. وليس من المعروف على وجه الدقة مايمس خلايا العشييرة الثالثة. كما تعطي الخلايا الساقية أيضاً خلايا الدم الحمراء عن طريق الخط النسيلاي لكرات الدم الحمراء erythroid lineage.

وإنه من الصعب التفريق اعتماداً على الشكل الظاهري، بين مختلف الخلايا الليمفاوية، ومن المستحيل التمييز بين تحت أقسام خلية - ت. وحيث إن هذه الخلايا تقوم بالعمليات المختلفة، فإنها تمتلك جزيئات على سطوحها فريدة بالنسبة للاحتياجات الوظيفية، ويمكن أن تستخدم هذه الجزيئات، التي يطلق عليها علامات markers، للتمييز بين مختلف الخلايا، كما أنها أيضاً تتعرف إلى الخلايا عند أطوار التمايز المختلفة. وسميت مختلف جزيئات سطح الخلية تقسيماً باسم نظام سي دي CD (تشكل التمايز cluster of differentiation) ويعبر عن بعضها بالعشائر المختلفة لخلية ت كما هو مبين في الجدول رقم (١، ٢). ويمكن التعرف إلى علامات تشكّل التمايز (سي دي) باستخدام أجسام مضادة نوعية وحيدة النسيلة monoclonal. ويمكن عندئذ رؤية هذه الأجسام المضادة النوعية الموجودة على سطح الخلية، باستخدام مربوطات conjugates الجسم المضاد بالوميض fluorescent أو بالإنزيم التي تتعرف إلى الجسم المضاد الأول (الموجود على سطح الخلية) (شكل رقم ١، ٢).

جدول رقم (١، ٢). العلامات الكبرى للخلية الليمفاوية - ت.

العلامة	التوزيع	الوظيفة المقترحة
سي دي ٢	كل خلايا ت	الالتصاق بالخلية الهدف
سي دي ٣	كل خلايا ت	إشارة التوصيل كتيجة للتعرف على الجسم الغريب
سي دي ٤	خلايا ت المحددة بقسم ٢	الارتباط بجزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم
سي دي ٥	كل خلايا ت غير معروفة	
سي دي ٧	كل خلايا ت غير معروفة	
سي دي ٨	خلايا ت المحددة بقسم ١	الارتباط بجزيئات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم
	في معقد التوافق النسيجي الأعظم	



شكل رقم (٢، ١). التعرف إلى تحت مجموعات خلية ت. إن الجسم المضاد النوعي الجزئي موجود فقط على خلية ت قاتلة للخلايا سوف يرتبط نوعياً بنوع هذه الخلية. وحيث إن التكوين الفوقي epitope الذي يُعترف إليه بالجسم المضاد ليس موجوداً على خلية ت المساعدة، لذا، فإنه لا يوجد لها جسم مضاد ليرتبط بها. ويمكن الكشف عن الجسم المضاد المرتبط بمعاملة الخلايا بجسم مضاد يمكنه أن يتعرف إلى المحدد determinant الموجود على الجسم المضاد الأول. فإذا كان هذا الجسم المضاد الثاني مُعلّماً بمادة كيميائية، يمكنها أن تُكشف عندئذ، فإن الخلايا التي تملك أجساماً غريبة نوعية يمكن أن ترى بالعد enumeration. ففى هذا المثال، قد يكون الجسم الغريب النوعي هو س As (٠) و س د ٤ (Δ) والجسم الغريب العام من د ٣ (-) والعلامة الكيميائية موصوفة بنجمة asterisk.

الخلايا النخاعية Myeloid Cells

ويعطي المسار الثاني للتكشف العديد من أنواع الخلايا، ذات الشكل والوظيفة المختلفة.

المبتلعات الوحيدة النواة Mononuclear phagocytes

يعطي المنشأ النخاعي العام في نخاع العظام وحيدات الخلية monocytes التي قد تدور circulate في الدم، وتهاجر إلى الأعضاء والأنسجة، لتصبح لاقمات كبيرة macrophages. وتكون الخلية الوحيدة في دم الإنسان أكبر من الخلية الليمفاوية والتي تكون عادة ذات نواة كلوية الشكل. ولهذه الخلايا النشطة في الابتلاع غشاء مجعد وبها العديد من الحبيبات السيتوبلازمية وتحتوي هذه الأجسام المحللة Lyso some على

إنزيمات وجزيئات تدخل في قتل الميكروبات . وتلتصق بشدة المبتلعات وحيدة النواة بالسطوح حيث تمتلك الخلية مستقبلات مختلفة تساعدها في الارتباط بالمادة الغريبة وضمها . ويمكن تعزيز نشاطاتها بجزيئات مُنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية ، تسمى ليمفوكينات lymphokines . وللمبتلعات الكبيرة ووحيدات الخلايا القدرة على إنتاج مختلف مكونات المكمل والمونوكينات monokines مثل : إنترلوكين - ١ - interleukin ١ ، والبروستوجلاندينات prostoglandins ، والإنترفيرونات interferons وعامل تفرح السرطان tumour necrosis factor .

الخلايا البيضاء المتعددة الشكل النووي Polymorphonuclear leucocytes

يطلق على هذه الخلايا أحياناً اسم الخلايا المحبة granulocytes وهى قصيرة العمر (٢ - ٣ أيام) مقارنة بالمبتلعات الكبيرة ، التي قد تظل حية لشهور أو سنين . وهى تشمل ٦٠ - ٧٠ ٪ من خلايا الدم البيضاء ، لكنها تهجر أيضاً إلى الأنسجة استجابة للضرر أو الإصابة . وللأشكال الناضجة نواة متعددة الفصوص multilobed والعديد من الحبيبات . وتقسم على أساس صبغها النسيجي الكيميائي إلى المتعادلات neutrophils والأيوسينات (الحمضية) eosinophils والقاعديات basophils .

الخلايا البيضاء المتعادلة Neutrophils

تعد الأكثر وفرة من الخلايا المحبة . وتحتوي حبيباتها على العديد من الجزيئات قاتلة الميكروبات microbicidal . وعندما يتج عامل الجذب الكيميائي chemotactic ، نتيجة للإصابة أو الضرر ، في موضع خارج وعائي extravascular فإنها تدخل إلى الأنسجة .

الخلايا البيضاء الأيوينية Eosinophils

تعد مبتلة أيضاً مع أنها تبدو أقل كفاءة عن المتعادلة . وتوجد بأعداد قليلة لدى الأشخاص الأصحاء العاديين (١ - ٢ ٪ من الخلايا البيضاء) لكن أعدادها ترتفع في ظروف معينة من الحساسية allergic . ويمكن تحرير محتويات الحبيبة بالإشارة signal

المناسبة ومن ثم يكون للجزيئات قاتلة الخلايا القدرة على قتل الطفيليات، التي تكون أكبر من أن تُبتلع.

الخلايا البيضاء القاعدية Basophils

توجد بأعداد متناهية الصغر في الدورة الدموية (أقل من ٢, ٠٪) ولها مميزات معينة تشارك بها مع خلايا نسيج الخلايا الحلمية mast cells فلكل من نوعي الخلايا مستقبلات على سطوحها للجزء المتبلور FC من جزيء الجلوبيولين المناعي إى IgE ويؤدي الارتباط المتقاطع crosslinking لهذا الجلوبيولين المناعي مع الجسم الغريب إلى تحرير مختلف الوسائط الفارماكولوجية pharmacological mediators. وتستحث هذه الجزيئات استجابة التهابية inflammatory response. ويوجد نوعان من الخلية الحلمية، واحدة توجد في النسيج الضام connective وتوجد الأخرى مرتبطة بالأنسجة المخاطية mucosa. وكل من الخلايا الحلمية والخلايا القاعدية مشتقة من نخاع العظام، لكن علاقتهما التكوينية غير واضحة.

الصفائح الدموية Platelets

تُشتق الصفائح الدموية أيضاً من منشآت نخاع العظام myeloid progenitors. وعلاوة على دورها في التجلط clotting فإنها تدخل أيضاً في الالتهاب.

السايتوكاينات Cytokines

علاوة على الخلايا، تؤدي العديد من الجزيئات المفروزة المعروفة بالسايتوكاينات cytokines دوراً في استحثاث iduction الاستجابات المناعية وأطوارها الفعالة. وتنتج العديد من هذه السايتوكاينات بواسطة المبتلعات وحيدة النواة، التي يطلق عليها اسم كاينات وحيدة monokines بينما تسمى تلك التي تنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية كاينات ليمفاوية lymphokines.

وعادة تكون السايتوكاينات عبارة عن بروتينات سكرية وتشارك في صفات معينة

هي:

- ١- تتخلق عادة الساييتوكاينات بالخلية كاستجابة لمؤثر، وهي تفرز بمجرد إنتاجها. وهي لاتخزن سابقة التكوين preformed داخل الخلايا.
 - ٢- يتج نفس الساييتوكاين بأنواع مختلفة من الخلايا.
 - ٣- تعمل ساييتوكاينات الفرد على العديد من مختلف أنواع الخلايا، بمعنى أن لها ميلاً للعديد من الخلايا pleiotropic، وأنها تؤثر في مختلف الخلايا بطرق مختلفة.
 - ٤- تشارك العديد من الوظائف المتماثلة في مختلف الساييتوكاينات، بمعنى أن أفعالها متكررة redundant.
 - ٥- تؤثر الساييتوكاينات غالباً في تخليق الساييتوكاينات الأخرى وأفعالها. فقد تزيد، أو تثبط كلا من هاتين العمليتين.
 - ٦- يحدث فعل الساييتوكاين عن طريق الارتباط بمستقبلات نوعية على سطوح الخلايا الهدف target والتي يعتقد أنها في غاية القوة.
- وتنتج الساييتوكاينات لتعمل كوسائط mediators في المناعة الطبيعية، مثل الإنترفيرون interferon، وعامل تفرح السرطان وإنتركولين - ١، على حين أن الأنواع الأخرى تكون مشتركة أساساً في المناعة المكتسبة. وفي الحالة الأخيرة، فإنها تعمل على التحكم control في تنشيط الخلايا وتمايزها. ويتم التحكم في إنتاج الجهاز المناعي بواسطة الساييتوكاينات، التي تنظم تكشف الخلايا الدموية haematopoiesis التي تعرف شمولياً - بعوامل استحثاث المستعمرة colony stimulating factor (CSF) وسوف يناقش دور عدد مهم من الساييتوكاينات في الفصل الرابع.

خواص المناعة المكتسبة Characteristics of Acquired Immunity

أصبح من الممكن في السنوات الأخيرة، ومع الزيادة في المعرفة عن العمليات الجزيئية المؤثرة في وظائف الخلايا - تفسير الملامح الرئيسية لاستجابات المناعة المكتسبة على المستوى الخلوي والجزيئي.

التخصصية والتباين Specificity and diversity

تُوجه الاستجابات المناعية ضد أجزاء متخبة من الأجسام الغريبة، تعرف

بمحددات مولدات الضد antigenic determinants أو التكوينات الفوقية epitopes. ومع تكشف الخلايا الليمفاوية وب فإنها تُعبّر على أغشية خلاياها مستقبلات فريدة unique receptors والتي يمكنها أن تتفاعل مع شكل مكمل على الجسم الغريب. ولهذا، وقبل أن تتعرض للجسم الغريب، فإنه يوجد في كل فرد العديد من الخلايا الليمفاوية، لكل منها تخصصية مختلفة تكون محكومة بشكل مُستقبلها. وتوجد القدرة على توليد ما لا يقل عن 10^4 من مختلف مستقبلات خلية ب وأكثر من 10^{18} من مختلف مستقبلات خلية ت. لقد تم مؤخراً توضيح الآليات الجزيئية، التي تؤدي إلى الأنواع العديدة جداً من الخلايا وتفسيرها والتي شرحت في الفصل الرابع. هذه الخلايا الليمفاوية التي تتفاعل عن طريق مستقبلاتها مع الجسم الغريب وبالتالي تنتخب بواسطة الجسم الغريب، وتكون الخلايا التي تشن استجابة ضد مادة غريبة معينة. ويسبب كل جسم غريب تنشيطاً لمجموعة مختلفة من الخلايا. ويكون هذا المفهوم أساس نظرية الانتخاب النسيلي clonal selection theory ويفسر تخصصية (نوعية) استجابات المناعة المكتسبة.

الذاكرة Memory

تكون استجابة المناعة المكتسبة لجسم غريب معين أكثر فعالية عند إعادة تعرضه re-exposure عن مواجهته لأول مرة. وتتميز هذه الذاكرة المناعية باستجابة أكثر سرعة وبقوة أكبر مع مستقبلات ذات قوة جذب affinity أعلى.

التنظيم Regulation

تتناقص كل الاستجابات المناعية العادية مع الوقت، وذلك بزوال المؤثر أي الجسم الغريب. وللخلايا الفعالة effector المنتجة نصف عمر حياة half-life قصير، ومالم يتم توليد المزيد، فإن الاستجابة سوف تختفي. وسوف تتكشف بعض الخلايا إلى خلايا ذاكرة، والتي سوف تستحث عند معاودة التعرض لمولد الضد. كما تستحث بعض المسارات التنظيمية العكسية feedback التي تقفل dampen down الاستجابة بمجرد إزالة مولد الضد.

التمييز بين الذات وغير الذات Self/ non self discrimination

للجهاز المناعي القدرة على الاستجابة وتدمير المواد الغريبة، لكنه يظل غير مستجيب لجزيئات الذات. ويطلق على عدم الاستجابة المناعية Immunological unresponsiveness التحمل tolerance. ويعتبر تحمل الذات self - tolerance عملية نشيطة، تحدث خلال عدد من الآليات التي لاتزال موضع مزيد من الأبحاث. وحالما تتكشف الخلايا الليمفاوية، فإنها تمر بعدد من خطوات الانتخاب في المكان الذي تستبعد فيه الخلايا عديمة الفائدة، أو شديدة الخطورة. إن كسر العملية المسؤولة عن تحمل الذات، يمكن أن تؤدي إلى توليد خلايا مدمرة للذات ومرض المناعة الذاتية autoimmune. وتتضمن عمليات المناعة المكتسبة، المؤدية إلى إزالة المادة الغريبة، على جهود متضافرة لعدد من مختلف الخلايا والجزيئات، ويمكن أن تنقسم إلى ثلاثة أطوار:

طور التعرف Recognition stage

تتخلق أثناء تكشف الخلية الليمفاوية جزيئات سطح الخلية والتي تعمل كمستقبلات لمولد الضد antigen receptors. وتُعتبر الخلايا الليمفاوية ب عن جزيئات الجلوبيولين المناعي على سطحها والتي يمكنها أن ترتبط بمولد الضد في شكله الطبيعي الحر. ويعترف مستقبل خلية ت على قطع من مولد الضد الموجودة على سطح خلايا العائل والتي تكون مرتبطة مع جزيئات الذات المشفرة من خلال معقد التوافق النسيجي الأعظم . major histocompatibility complex (MHC)

طور التنشيط Activation stage

يطلق زناد العمل لتلك الخلايا الليمفاوية التي تكون قد ارتبطت بمولد الضد عن طريق مستقبلات سطوحها. ويوجد طور للتكاثر proliferation، بمعنى انقسام الخلية، مؤدياً للتوسع في عدد الخلايا النوعية لمولد المضاد. وموازيًا لذلك فإن هذه الخلايا تتمايز وتنضج إلى خلايا يمكنها المساعدة في إزالة المادة المهاجمة. وتتكشف الخلايا الليمفاوية ب إلى خلايا بلازما التي تفرز الجلوبيولين المناعي من النوعية نفسها مثل الجلوبيولين المناعي السطحي الذي يعمل كمستقبل لمولد الضد. وبهذا يمكن للجسم المضاد المنتج

أن يتفاعل مع مولد الضد الذي كان مسؤولاً عن بدء إنتاجه . وتدخل الخلايا الليمفاوية أيضاً في العمليات نفسها . وتنضج خلايا ت إلى خلايا يمكنها أن تقتل مباشرة الخلايا المصابة أو تنتج جزيئات نشيطة أحياناً تعرف بالليمفوكاينات التي تنشط آليات الدفاع الأخرى . ولأن الخلايا الليمفاوية تستحث بقطع من مولد الضد تكون مرتبطة بالخلية، لذا فإن وظائفها الفعالة تكون موجهة ضد الممرضات داخلية الخلية intracellular pathogens

وتنتج الليمفوكاينات مباشرة على الخلية التي استحثت تحريرها . وأثناء تكشف الجهاز المناعي سوف يعطي الخلايا الليمفاوية مستقبل خاص لكل منها . وتدور هذه الخلايا حول الجسم وعندما يتعرض الفرد لمولد مضاد معين فإن بضعة خلايا، تلك التي تكون قادرة على الارتباط بالمادة الغريبة، سوف تستحث كما سبق وصفه . ويجب أن يكون هناك توسع في الخلية المستجيبة وبذا يمكن أن تتولد استجابة مناعية فعالة . فعند أول تعرض، أو التعرض الابتدائي، سوف يوجد عدد قليل جداً من الخلايا المتفاعلة وتحتاج الاستجابة المناعية لبعض الوقت حتى تعمل حيث إن كل هذه الخلايا يلزمها أن تتمايز إلى خلايا فعالة . وأثناء هذه الاستجابة المناعية الابتدائية، تتولد خلايا الذاكرة وعند التعرض لمرات لاحقة فإن هذه الخلايا تستحث . وسوف يوجد عدد ملموس من خلايا الذاكرة المنتجة والتي تكون في حالة استعداد أعلى، ومن ثم تكون الاستجابة المناعية الثانوية secondary immune response أكثر فعالية . وقد استخدمت هذه الحقيقة في التحصين vaccination حيث يكون الهدف هو إزالة العامل المعدى قبل أن يُنتج المرض .

الطور الفعّال Effector stage

تصل الاستجابة المناعية إلى مرحلتها النهائية عندما تنتج الخلايا الليمفاوية المنشطة الجزيئات التي تزيل مولد المضاد . فتنتج خلايا البلازما الجسم المضاد وتدمر خلايا المنشطة الخلايا الهدف أو تفرز الليمفوكاينات . ويمكن للعديد من الجزيئات الناتجة من الخلايا الليمفاوية أن تعمل على أو بالتعاون مع مكونات المناعة الطبيعية للمساعدة على إزالة مولد المضاد، وبناء عليه فإن مختلف آليات الدفاع المناعية تعمل بوصفها فريقاً لحماية العائل من العطب الناتج من العوامل المعدية أو غيرها .

مجال علم المناعة The Scope of Immunology

لقد تم على مدى الـ ٢٠ سنة الماضية تحقيق تقدمات هائلة في فهم الجهاز المناعي لقد اكتسبت معرفتنا بالعمليات المناعية كثيراً من الأساليب التي تنف خلف تفاعلات الجسم ضد العوامل المعدية والسرطانات ونقل الأنسجة والأعضاء transplanted tissues and organs وذلك كنتيجة للتقدمات في التقنيات المناعية . وقد استخدم علماء المناعة immunologists العديد من التقنيات المطورة بواسطة علماء الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية لدراسة الجهاز المناعي . كما استخدمت تطورات تقنية الحمض النووي في التعرف على الجينات التي تشفر coding لجزيئات مثل جزيئات مستقبل خلية T ومعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC . إذ تم تنسيل cloned جينات الجزيئات المهمة مناعياً كما سمحت تقنية معاودة ارتباط recombinant DNA technology بإنتاج كميات كبيرة نسيماً من البروتينات النقية .

ومن الممكن الآن زراعة العديد من مختلف أنواع الخلايا في المعمل in vitro وتنسيل هذه الخلايا ومن ثم يمكن الحصول على عشيرة ذات تكوين وراثي متطابق . كما تم تطوير العديد من مختلف سلالات الفئران ذاتية التزاوج inbred مما يسمح بفحص التفاعلات الخلوية وأدائها في خلايا ذات خلفية وراثية متطابقة أو بدون أي فروقات معلومة . وقد تم توضيح دور عدد من المنتجات الجينية وذلك بإنتاج الحيوانات المزروع فيها جين transgenic ودراسة تأثير الجينات المزروعة .

وقد طور علماء المناعة العديد من التقنيات الجديدة التي تتضمن طرقاً جديدة novel لإنتاج تخضير متجانس homogeneous من الجلوبيولين المناعي ، والجسم المضاد وحيد النسيلة monoclonal وذلك من مولد مضاد غير نقى . وقد أحدث تطوير هذه المواد النقية التي يمكن إنتاجها بكميات كبيرة ثورة في نظم المعايرة المناعية immunoassays ونظم الكشف التي تستخدم الأجسام المضادة . إن قدراتها في علاج الأمراض المعدية والمرضى بالسرطان لا تزال تحت الفحص النشط كما تم أداء عدد من المحاولات الإكلينيكية . وبالإضافة للأجسام المضادة فقد تم إنتاج بعض الجزيئات المناعية المهمة وقد تم تطويرها كعوامل علاجية . إن إدخال قياس الانسياب الخلوي flow cytometry قد أحدث ثورة

تحليلية لعشائر الخلايا، كما أدى استخدام سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction إلى زيادة حساسية الكشف عن الأحياء الدقيقة .

إن تبادل الأدوار والتفاعلات interplay بين خلايا الجهاز المناعي وجزئياته تعد في غاية التعقيد، ويبدو أن لبعض الجزيئات العديد من الوظائف المختلفة اعتماداً على موقعها أو وجود جزيئات أخرى . إن إمكانية مسك لجام هذه الكواشف القوية بُغية المساعدة في إزالة، ليس فقط الأحياء الدقيقة المُمرضة ولكن أيضاً، الخلايا السرطانية الذي قد تحقق بنشاط . لقد بدأنا الآن فقط في فهم تعقيدات التعرف المناعي . إن القدرة على توقع التراكم الضئيلة التي يمكنها أن تستحث مناعة واقية سوف تسمح بتطوير لقاحات أفضل . فقد يمكن بهذه المعرفة تطوير طرق جديدة لمعالجة أمراض المناعة الذاتية وحالات الحساسية والسرطانات وتطوير سياسات جديدة لتقليل رفض الأعضاء المزروعة transplant rejection .

وبذا فإنه يمكن أن ترى المناعة في معناها الأصلي لتشير للمقاومة resistance للإصابة بوسائل الاستجابة المناعية التخصصية، على أنها واحدة من نشاط نظام جهاز معقد في الحيوانات . ويعد النشاط الخلوي الكلي معنياً بآليات للحفاظ على تكامل الفرد والتي قد يبلغ تأثيرها عميقاً في علم الأجنة embryology والوراثة genetics، وأحيائية الخلية cell biology، وأحيائية السرطان tumour biology والعديد من عمليات الأمراض غير المعدية .

مراجع مختارة

- Parish, H. J. (1968). *Victory with vaccines: The story of immunization*. E & S Livingstone, Edinburgh.
- Paul, W. E (1989) A history of immunology. In: Paul, W. E. (ed.) *Fundamental Immunology*, 2nd ed. Raven Press, New York.

الفصل الثاني

المناعة الطبيعية (الْأَصْلِيَّة)

Innate Immunity

■ محدثات المناعة الطبيعية ● الأنواع والسلالات ● الفروق الفردية وتأثير العمر ● التأثير الهرموني في الجنس ● العوامل الغذائية ■ آليات المناعة الطبيعية ● الحواجز الميكانيكية وإفرازات السطح ● الانتشار البكتيري العادي ● آليات الدفاع السائلة ● الخلايا ● الحرارة ● الالتهاب ● مراجع مختارة.

يكون الفرد السليم محميًا من الأحياء الدقيقة الشديدة الضرر الموجودة في البيئة بواسطة عدد من الآليات الفعالة جدًا، والموجودة منذ الولادة، تلك التي لا تعتمد على سابق التعرض prior exposure لأي كائن دقيق معين. وتعد آليات الدفاع الطبيعية غير متخصصة non specific بمعنى أنها ذات فعالية ضد مدى واسع من العوامل الشديدة العدوى.

محددات المناعة الطبيعية Determinants of Innate Immunity

الأنواع والسلالات Species and Strains

توجد فروق واضحة في استعداد susceptibility الأنواع المختلفة للعوامل المعدية.

إذ أن الجرذ *rat* يكون مقاوماً *resistant* بشدة للدفتيريا *diphtheria* على حين أن خنزير غينيا *guinea-pig* والإنسان يكونان شديدي الإصابة بها. ويكون الأرنب قابلاً للإصابة خاصة بسرطان النسيج الضام المخاطي *myxamatosis* وكذلك إصابة الإنسان بالزهري *syphilis* والجذام *leprosy* والحمى الشوكية بالكروبيات السحائية *meningococcal meningitis*. ولا تعني القابلية للإصابة دائماً نقصاً في المقاومة يسببه الكائن الحي الدقيق. فعلى سبيل المثال، على الرغم من أن الإنسان شديد القابلية للإصابة بالبرد العادي *common cold* إلا أنه يتغلب *overcome* على الإصابة خلال أيام قليلة. وعلى النقيض، فالكلاب غير قابلة للإصابة بالفيروس المسؤول عن البرد العادي للإنسان. وفي بعض الأمراض، قد يكون من الصعب في بدء الإصابة ولكن بمجرد تأسيسها تتقدم سريعاً - مما يعني نقصاً في المقاومة. فمثلاً، يمكن أن تحدث الإصابة بالسعار *rabies* في كل من الإنسان والكلب ولكنها لا تتأسس بسهولة نظراً لأن الفيروس لا يمكنه عادة أن يخترق الجلد السليم. ومع ذلك، فإنه بمجرد حدوث الإصابة، فإن كلا النوعين لا يستطيعان التغلب على المرض، وقد لوحظت تباينات كبيرة في مختلف سلالات الفئران *mice* وأنه من الممكن تربية *breed* أرناب بواسطة الانتخاب *selection* تكون منخفضة أو متوسطة أو عالية المناعة للسل التجريبي *experimental tuberculosis*.

وتؤثر عادات المجتمع وبيئته في قدرة الإنسان على مقاومة إصابات معينة بواسطة آليات المناعة المكتسبة *acquired immune mechanisms* المتكشفة مبكراً في الحياة. ويختلط أمر هذا النوع من المقاومة المحددة بيئياً بسهولة مع المناعة الطبيعية المتحكم فيها وراثياً مما يجعل من الصعب تأكيد الاختلافات في المناعة الطبيعية في المجتمعات المختلفة. ومع ذلك، فإنه من الواضح تماماً أن الهنود الحمر الأمريكيين *American Indians* والسود *Negro* أكثر عرضة للإصابة بالسل عن البيض *Caucasians*. وأنه يبدو من المعقول أن نفترض ظهور اختلافات في تحت الأنواع *interspecies* وتحت السلالات *interstrains* بعملية الانتخاب الطبيعي *natural selection*.

الفروق الفردية وتأثير العمر Individual Differences and Influence of Age

لقد أمكن فهم دور الوراثة heredity جيداً في تحديد المقاومة للإصابة بدراسات أجريت على السل في التوائم twins . فإذا تكشف السل في أحد التوأمين متماثلي اللاقحة homozygous ، فإنه يكون لدى التوأم الثاني ثلاثة إلى واحد من الفرص في تكشف المرض مقارنة بفرصة واحدة إلى ثلاثة إذا ما كان التوأمين متباينين اللاقحة heterozygous . وفي بعض الأحيان تكون الشذوذات abnormalities المحكومة وراثياً ميزة advantage للفرد في مقاومة الإصابة ، مثلما هو حادث في الشذوذ الوراثي لخلايا الدم الأحمر (التمنجل sickling) . إذ لا يمكن أن يحدث تطفل على خلايا الدم الأحمر هذه بواسطة بلازموديوم فالسيپارام Plasmodium falciparum ، ومن ثم تضى درجة من المقاومة للملاريا في الأشخاص المصابين .

وغالباً تكون الأمراض المعدية أكثر قسوة في الطفولة المبكرة والحيوانات الصغيرة ، ويبدو أن الاستعداد العالي للإصابة في الصغار يكون مرتبطاً بعدم النضج immaturity للآليات المناعية المؤثرة على قدرة الجهاز الليمفاوي للتعامل والتفاعل مع مولدات الضد الغريبة . ففي إصابات فيروسية معينة ، مثل شلل الأطفال polio والجديري (المائي) الكاذب chickenpox ، يكون المرض الكلينيكي أكثر قسوة في البالغين عنه في الأطفال . وقد يكون ذلك نتيجة لاستجابة مناعية نشيطة تؤدي إلى حدوث عطب نسبي أعظم . أما في العجائز elderly ، فعلاوة على الاضمحلال waning العام لنشاطات الجهاز المناعي ، والشذوذات الطبيعية (الفيزيائية) (مثل : تضخم البروستاتا prostatic enlargement المؤدي إلى احتباس البول stasis of urine) أو التعرض الطويل المدى لعوامل بيئية (مثل التدخين smoking) فإن هذه تكون أسباباً عامة في زيادة الاستعداد للإصابة .

التأثير الهرموني في الجنس Hormonal Influence: Sex

توجد مقاومة متناقصة للإصابة في أمراض مثل البول السكري diabetes mellitus وضمور الغدة الدرقية hypothyroidism والخلل الوظيفي للغدة الكظرية adrenal dysfunctions . ولم تتضح بعد الأسباب التي وراء هذا النقص ولكن ربما يكون لها صلة بالنشاطات الإنزيمية أو الهرمونية . فمن المعروف أن هرمونات السكر قشرية الكظرية

glucocorticoids تكون عبارة عن عوامل مضادة للالتهاب antinflammatory وتقلل من قدرة الخلايا المبتلعة على هضم المادة المبتلعة . كما أن لها أيضاً تأثيرات مفيدة ، بالتداخل بطريقة ما مع التأثيرات السامة للمنتجات البكتيرية مثل السم الداخلى endotoxin . ولا توجد اختلافات ملحوظة في القابلية للإصابة بين الجنسين . ومع أن النسبة العامة للإصابة ومعدل الموت من المرض المعدي ، تكون أعلى في الرجل عنها في المرأة ، فكل من الالتهاب الكبدي المعدي infectious hepatitis والسعال الديكي whooping cough يكون إمراضهما morbidity وإماتتهما mortality أعلى لدى السيدات .

العوامل الغذائية Nutritional Factors

لم تعد تثار أسئلة جادة الآن عن التأثيرات الضارة ، لسوء التغذية poor nutrition على القابلية للإصابة ببعض العوامل المعدية . فقد أوضح الدليل التجريبي على الحيوانات تكراراً ، أن الغذاء غير المناسب inadequate diet قد تكون له علاقة مع زيادة القابلية للإصابة بالعديد من الأمراض البكتيرية ، كما يكون مرتبطاً بأمراض نقص النشاط الابتلاعي ونقص خلايا الدم البيضاء leucopenia (أي تكون مستويات الخلايا البيضاء leucocytes أدنى من المعتاد) . فقد أوضحت الدراسات بأسكتلندا Scotland ، على سبيل المثال ، أن الغنم وخاصة تلك التي ترعى على تلال المزارع ، يمكن أن يكون لديها نقص deficiency في عنصر النحاس المطلوب بقلّة in trace element copper ، وقد نتج عن هذا نقص في النشاط المبيد للميكروبات للخلايا البيضاء ، وفي زيادة القابلية للإصابة ببكتريا التحدى bacterial challenge .

وفي حالة العوامل المعدية ، مثل الفيروسات التي تعتمد على الوظيفة الأيضية العادية لخلايا العائل ، فإن سوء التغذية malnutrition ، إذا ما تداخل مع هذه النشاطات ، فإنه من المتوقع أن يعوق تكاثر العامل خطير العدوى . ويوجد دليل تجريبي يدعم وجهة النظر هذه في عدد من أنواع الحيوانات ، التي عندما تسوء تغذيتها ، تكون أقل قابلية للإصابة عن الحيوانات العادية بالنسبة لفيروسات متبينة تضم الجدري (فاكسينيا) vaccinia وفيروسات معينة من ذات الميل للجهاز العصبي neurotropic ، مثل فيروس شلل الأطفال poliovirus . وقد يكون الوضع نفسه صحيحاً لإصابات الملاريا malaria

لدى الإنسان، إذ يحتاج الطفيل لتكاثره إلى حمض بارا أمينو بنزويك- para aminobenzoic وقد يكون هذا ناقصاً في حالة سوء التغذية. ومن الصعب التحديد القاطع للعوامل الغذائية في مقاومة العوامل المعدية لدى الإنسان، بواسطة نتائج الدراسات الوبائية epiolomidological data. فقد يرتبط الغذاء الفقير مع الظروف البيئية الفقيرة، كما أن الزيادة في حدوث الإصابة، يمكن أن تعزى إلى الظروف الصحية السيئة والازدحام الهائل overcrowding.

آليات المناعة الطبيعية Mechanisms of Innate Immunity

الحواجز الميكانيكية وإفرازات السطح

Mechanical Barriers and Surface Secretions

يوفر الجلد والأغشية المخاطية للجسم درجة عالية من الحماية ضد الممرضات. ففي نفس الظروف التي يحدث فيها ضرر للجلد، مثلما هو لدى مرضى الحروق burns أو بعد الضرر من جرح traumatic injury أو الجراحة surgery، فإن الإصابات قد تصبح مشكلة خطيرة، إذ يعتبر الجلد حاجز مقاومة بطبقته القرنية horny الخارجية المكونة أساساً من الكيراتين keratin، الذي لا يهضم indigestible بأغلب الكائنات الدقيقة، ومن ثم فإنه يعمل كدروع shields للخلايا الحية للبشرة ضد الكائنات الدقيقة وسمومها toxins. وتعمل الحالة الجافة نسبياً للجلد، وتركيز الملح العالي في العرق sweat بعد جفافه كمشط inhibitory أو قاتل lethal للعديد من الأحياء الدقيقة.

وتحتوي الإفرازات الدهنية لعرق sebaceous secretions عرق الجلد على حموض دهنية قاتلة للبكتيريا bactericidal وقاتلة للفطريات fungicidal وهذه تشكل آلية واقية فعالة ضد العديد من الممرضات الخطيرة. وتشمل المواد ضد الميكروبية antimicrobial إفرازات الغدد العرقية: حمض اللبنيك lactic acid، الحموض الأمينية amino acids، حمض البوليك uric acid والنشادر ammonia (حامضية العرق، الأس الهيدروجيني 5, 5، لهما تأثير ضد ميكروبي)، الإفرازات الدهنية العرقية: ثلاثي الجليسيريدات triglycerides، الحموض الدهنية الحرة والكحولات الشمعية wax alcohols والمواد المشتقة

من عملية تكوين القرنية cornification process : الاسترويدات steroids ، الحموض الأمينية ، السكريات الخماسية pentoses ، الفوسفوليبيدات phospholipids وعديدات الببتيد polypeptides المعقدة . وتنقص الغدد الدهنية في مساحات معينة من الجسم مثل بطن الأقدام soles وهذا يفسر جزئياً ، لماذا تكون هذه المساحات أكثر قابلية للإصابات الفطرية . وتتباين قدرة الحماية لهذه الإفرازات عند مراحل مختلفة من الحياة ، وأن بعض الإصابات الفطرية والتينيا ringworm لدى الأطفال تختفى عند البلوغ puberty مع زيادة ملحوظة في الإفرازات الدهنية العرقية sebaceous .

ويعمل المخاط اللزج sticky mucous للمغطي للقناة التنفسية بألية المصيدة للدقائق المستنشقة . ويكنس sweeps فعل الأهداب cilia الإفرازات ، بما تحتويه من مادة غريبة نحو الفمبلعوم oropharynx ، ومن ثم فإنه يبتلع ، أما في المعدة ، فإن الإفرازات الحمضية تدمر معظم الأحياء الدقيقة الموجودة . ولا توجد أهداب في القناة المعدمعية gastrointestinal ولكن تقوم الطبقة المخاطية باصطياد الكائنات ، كما تمنع الحركة الدودية peristalsis النمو البكتيري الزائد overgrowth . ومن المرجح أن الحركة المعوية العادية ، تؤدي إلى زيادة أعداد بكتيريا الأمعاء gut فإذا ما حدث عطب للحاجز المخاطي ، فإن تسرب الأحياء الدقيقة يمكن أن يحدث مع حدوث آثار شديدة الخطورة . وتحتوي الإفرازات الأنفية nasal secretions واللعاب saliva على عديدات التسكر المخاطية mucopolysaccharides التي تكون لها القدرة على غلق blocking عمل بعض الفيروسات ، على حين تحتوي الدموع والسوائل المخاطية للقنوات التنفسية والهضمية والبولتناسلية genitourinary على الإنزيم المحلل tysozyme والذي يكون نشيطاً بصفة خاصة ضد بعض البكتيريا الموجبة الجرام gram - positive .

ويكون فعل تسيل الدموع والطررد الشديد flushing للبول فعالاً لإيقاف غزو invasion الأحياء الدقيقة . وتتميز المساحات التي يكون فيها معدل انسياب flow من الإفرازات - مثل القناة البولية والقناة المرارية biliary - بأنها معقمة بصفة عامة (خالية من الميكروبات) sterile على النقيض من المساحات التي يكون معدل الانسياب فيها بطيئاً ، مثل تجويف الفمبلعوم والأمعاء الغليظة large bowel . إن التداخل interference في معدل الانسياب في القناة البولية والقناة المرارية سوف يؤدي إلى حدوث العدوى infection .

Normal Bacterial Flora البكتيري العادي

قد ينتج من انتشار الفلورا البكتيرية العادية على الجلد مختلف المواد ضد الميكروبية antimicrobial مثل قاتلات البكتيريا bacteriocines والحموض . وفي نفس الوقت تتنافس الفلورا مع المُمْرِضات الخطيرة potential pathogens على المغذيات nutrients الأساسية .

ويوجد عدد كبير من الأحياء الدقيقة ، والتي تكون وثيقة الارتباط بالإنسان ، إذ تبلغ نحو ١٠^{١٢} بكتيريا على الجلد ونحو ١٠^{١٤} في المعى . ومن المحتمل أن أعظم وظيفة لهذه الكائنات غير الضارة commensal هي استبعاد الأحياء الدقيقة الأخرى . فإذا أزيلت الكائنات غير الضارة الموجودة بالمعى ، وذلك بواسطة المضادات الحيوية antibiotics ، فإنه يمكن عندئذ للميكروبات المُمْرِضة أن تحصل على موضع بسهولة . وقد بينت التجارب على الفئران ، أنه بعد تعقيم sterilization المعى بالاستربتومايسين streptomycin أن هذه الحيوانات يمكن أن تقتل بجرعة مقدارها ١/١٠٠٠ من جرعة سالونيللا تايفيموريوم *Salmonella typhimurium* المطلوبة لقتل الحيوانات غير المعاملة untreated . أما إعطاء خنازير غينيا guinea - pigs بنيسيللين penicillin فإنه يحدث لها تغير شديد في المحتوى الميكروبي للأحشاء bowel . وتقوم بكتيريا عصويات اللبن lactobacilli في المهبل vagina بتخمير الجليكوجين ، وتختزل الأس الهيدروجيني إلى ٤ . فإذا اضطربت هذه الفلورا بالمضادات الحيوية ، فإن أنواعاً أخرى من الخمائر yeasts والطفيليات parasites تصبح قوية الانتشار .

ويمكن أن تسبب الكائنات غير الضارة في المعى ، أو البكتيريا الموجودة عاديًا على الجلد مشكلات ، إذا أمكنها الاختراق إلى مكان لم تكن تستوطنه عادة . ومثال على ذلك إصابة القناة البولية ، الناتج من دخول إيشيريشيا كولاي *Escherichia coli* ، وهي من الفلورا غير الضارة بالمعى ، بواسطة قسطرة المثانة urinary catheter . ويطلق على الكائنات غير الضارة ، التي تُمدُّ بالظروف التي تجعلها قادرة على إحداث الإصابة اسم المُمْرِضات الانتهازية opportunistic pathogens . إن الإصابة بهذه الانتهازيات opportunists تكون واسعة الانتشار تقريبًا والتي غالبًا ما تظهر كنتيجة لعلاج طبي ، أو

جراحي surgical والتي تحطم الدفاعات الطبيعية ، أو تقلل من قدرة العائل على الاستجابة .

آليات الدفاع السائلة Humoral Defence Mechanisms

يوجد عدد من المواد مبيدة الميكروبات microbicidal في أنسجة وسوائل الجسم . ويتج بعض هذه الجزيئات تكوينيا constitutively ، مثل الإنزيم المحلل lysozyme ، كما يتج غيرها كاستجابة للإصابة ، مثل بروتينات الطور الحاد acute phase proteins والمتداخل (إنترفيرون interferon) وتظهر كل هذه الجزيئات سمات المناعة الطبيعية - إذ لا يوجد تعرف نوعي specific recognition للكائن الدقيق ، كما أن الاستجابة لاتعظم عند معاودة التعرض rexposure لنفس مولد الضد (الأنتيجين antigen) .

الإنزيم المحلل Lysozyme

إن هذا الإنزيم عبارة عن بروتين ذي وزن جزيئي منخفض ، يوجد بتركيزات عالية نسبياً في الخلايا المتبلعة ، وكما هو الحال في معظم سوائل الأنسجة ، فيما عدا السائل المخي الشوكي cerebrospinal fluid ، كما يوجد في العرق والبول . وهو ما يعرف أيضاً بإنزيم ميوراميداز muramidase ، حيث يفلق السكريات عن الببتيدوجليكان peptidoglycan الموجود بالجدار الخلوي ، للعديد من البكتيريا الموجبة الجرام مسبباً تحللها lysis . ويبدو من المرجح أن الإنزيم المحلل ، قد يؤدي أيضاً دوراً في تدمير بعض البكتيريا السالبة الجرام . ويبدو الببتيدوجليكان في معظم البكتيريا الممرضة محمياً من التعرض للإنزيم ، المحلل بمكونات الجدار الأخرى ، مثل عديدات السكر الدهنية lipopolysaccharides . وقد يكون مطلوباً نشاط إنزيمات أخرى من الخلايا المتبلعة ، أو من المكمل من أجل إزالة الحمائية ، وتعريض الببتيدوجليكان لنشاط الإنزيم المحلل .

عديدات الببتيد القاعدية Basic polypeptides

هي عبارة عن بروتينات قاعدية متباينة ، المشتقة من خلايا الأنسجة والدم ، والتي

يكون لها بعض الخواص ضد البكتيرية antibacterial . وتضم هذه المجموعة البروتينات القاعدية المسماة سبرمين spermine وسبرميدين spermidine والتي يمكنها أن تقتل عصبويات السل tubercle bacilli وبعض العنقوديات staphylococci . وتضم المركبات السامة الأخرى البروتينات المحتوية على أرجينين arginine وليسين lysine مثل بروتامين protamine وهستون histone . ويحتمل أن يعتمد نشاط الإبادة البكتيرية bactericidal لعديدات البيبتيد القاعدية ، على قدرتها على التفاعل غير النوعي مع عديدات التسكر الحمضية ، على سطح الخلية البكتيرية .

بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins

يوجد عدد من المركبات عند مستويات منخفضة جدًا في المصل العادي ، ولكن يرتفع تركيز بروتينات الطور الحاد بشدة أثناء الإصابة . ويمكن للمنتجات (الميكروبية مثل السم الداخلي endotoxin عديد السكر الدهني) أن تستحث اللاقعات الكبيرة ، لتحرر مولد الحمى الداخلي endogenous pyrogen - والذي يعرف بدقة أكثر باسم إنترلوكين 1 (IL - 1) interleukin - 1 ويكون هذا الجزيء مسؤولاً عن الارتفاع في درجة الحرارة المشاهدة أثناء الإصابة ، ويستحث إنترلوكين 1 والساييتوكاينات cytokines الأخرى الكبد على إنتاج كميات متزايدة من مختلف بروتينات الطور الحاد ، والتي يمكن أن ترتفع تركيزاتها فوق ١٠٠٠ مرة . ويعتبر بروتين سي المتفاعل C-reactive protein واحداً من أفضل بروتينات الطور الحاد ، التي تم توصيفها ، التي ترتبط بأطراف residues فوسفوريل كولين phosphoryl choline الموجودة في جدار الخلية ، والتي ترتبط بأحياء دقيقة معينة . ويعد هذا المعقد فعالاً جدًا في تنشيط مسار المكمل التقليدي classical complement pathway . كما ينضم إلى هذه المجموعة أيضاً مركبات هي : الفا ٢ - مضاد التربسين antitrypsin - ألفا ٢ الجلوبولين الكبير alpha₂ - macroglobulin ومولد الفيبرين fibrinogen وبروتين المصل النشوي serum amyloid A . وكلها تعمل لتحد من انتشار العامل المعدني أو لتستحث استجابة العائل .

التداخل (الإنترفيرون) Interferon

إن ملاحظة أن المزارع الخلوية cell cultures المصابة بأحد الفيروسات تقاوم الإصابة بفيروس ثان، بمعنى: التداخل الفيروسي viral interference، قد أدت إلى التعرف إلى عائلة من العوامل ضد الفيروسية antiviral agents تعرف بالمتداخلات (الإنترفيرونات interferons). وتم التعرف إلى عدد من هذه المركبات، التي تم تقسيمها إلى نوعين. فتعتبر إنترفيرونات نوع ١ (الفاويتا) type-1 interferons (a & b) جزءاً من المناعة الطبيعية، أما إنترفيرون نوع ٢ (جاما ~) فتنتج خلايا كجزء من استجابة المناعة المكتسبة. وتنتج الـ ١٥ نوعاً من إنترفيرونات ألفا المعروفة بواسطة الخلايا الليمفاوية lymphocytes وأن لمعظم أنواع الخلايا القدرة على إنتاج النوع ١ من بيتا إنترفيرون، الذي أمكن التعرف إليه. فعندما تصاب خلية بفيروس، فإنها تفرز الإنترفيرون الذي يرتبط بالتالي بمستقبل receptor على الخلايا المجاورة غير المصابة، لتستحث حالة ضد فيروسية antiviral state وتنتج هذه الحالة من إنتاج إنزيمات تثبط ترجمة translation ح ن ر الرسول mRNA وتحطمه، ولهذا فلا يمكن إنتاج خلفه progeny للفيروس. وفي الواقع، فإن الخلية المصابة بالفيروس تكون معزولة عن الخلايا السليمة التي تسمح بالتكاثر الفيروسي (موصوف باستفاضة في الفصل الخامس). وحيث إن الإنترفيرونات تؤثر في الآلية التكاثرية replicative machinery للخلية، فإنها يمكنها أن تثبط وظائف خلية العائل، بالإضافة إلى إنتاج الفيروس. ونتيجة لهذه الحقيقة، فقد اقترح على أن الإنترفيرونات عوامل ضد سرطانية anti - cancer agents ولكن لم تنجح حتى الآن، كما كان متوقعاً غالباً، بسبب أعراضها الجانبية side effects العديدة.

وتعمل الإنترفيرونات، خاصة جاما إنترفيرون gamma interferon، على خلايا الجهاز المناعي بطريقة مستحثة، أو مثبطة، معتمدة على أنواع الخلايا المتورطة وحالة تنشيطها. ويمكن أن تتأثر استجابات الجسم المضاد، كما تتأثر نشاطات الخلايا القاتلة الطبيعية واللاقمات الكبيرة (انظر أدناه والفصل الرابع).

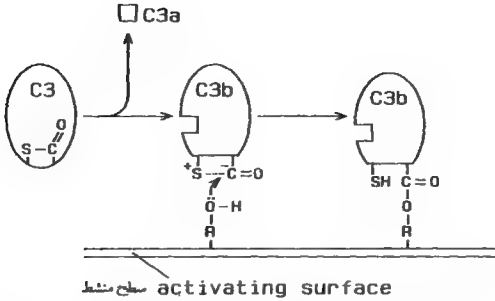
المكمل Complement

عرف وجود مكون من المصل حساس للحرارة heat - labile له القدرة على تحليل

خلايا الدم الحمراء، وتدمير البكتيريا السالبة لجرام منذ ما يزيد على ٦٠ سنة. ولم يُقدَّر التعقيد الكيميائي لهذه الظاهرة بواسطة العاملين الأوائل، الذين عزوا النشاط إلى مكون واحد، سمي المكمل. وفي الحقيقة، فإن المكمل عبارة عن مجموعة شديدة التعقيد من بروتينات المصل، والذي يوجد بتركيز منخفض في المصل العادي. وتوجد هذه المركبات في شكل غير نشيط، لكنها يمكن أن تُنشَّط لتكون شلالات إنزيمية enzyme cascade، بمعنى أن ناتج التفاعل الأول، يكون عبارة عن العامل المساعد catalyst للتفاعل التالي وهكذا..

ويوجد نحو ٢٠ بروتينًا تكون نظام المكمل complement system بعض منها عبارة عن إنزيمات وبعضها عبارة عن مركبات تحكم control وبعضها عبارة عن بروتينات تركيبية structural دون نشاط إنزيمي. وتنشطر split عدد من المركبات المسؤولة إلى مكونين بواسطة ناتج الخطوة السابقة. ويطلق على النواتج الأصغر قطعة «أ» «a» fragment وعلى الأكبر قطعة «ب» «b» fragment. ويمكن اعتبار المكمل نظامًا دفاعيًا طبيعيًا، لكن يمكن للأجسام المضادة أن تكون مسؤولة أيضًا عن تنشيطه.

ويوجد مساران لتنشيط المكمل، البديل والتقليدي alternative and classical pathways وهما يؤديان إلى نفس العواقب الفسيولوجية physiological consequences وهي: التحسيس opsonisation والتنشيط الخلوي cellular activation والتحلل lysis ولكن بواسطة عمليات بدء initiation processes مختلفة. ويقوم مكون C3، وهو عبارة عن جزيء وزنه الجزيئي ١٩٥ كيلو دالتون (KD)، بالتوصيل connection بين المسارين، وارتباط هذا المكون بالسطح، إنما يعتبر المفتاح الأساسي لعملية تنشيط المكمل. وتحتوي سطوح خلية العائل على جزيئات تمنع توضع deposition مكون C3 بينما تسمح تركيبات غير الذات (الغريبة) بالتوضع السريع لمكونات عديدة من C3 المنشطة. وعندما تنشطر C3a من C3 يتولد موضع الارتباط المتفاعل reactive binding site في مركب (moiety) C3b (الشكل رقم ١، ٢).



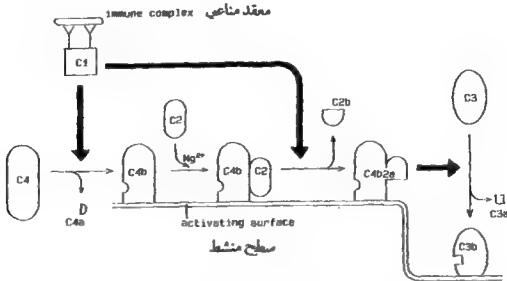
شكل رقم (١، ٢). إتصال C3 بسطح الخلية. ويكشف انقلاق C3 إلى C3a ، C3b عن رابطة غير مستقرة من الإستر الكبريتي thioester في مركب C3b. وتكون هذه المجموعات الكيميائية المكشوفة عرضة susceptible للهجوم النووي للحبيب nucleophilic بلمرات الأكسجين والنيتروجين. وتؤدي النتيجة لتكوين رابطة تساهمية covalent linkage للبروتينات والكربوهيدرات الموجودة على سطح الخلية، أو إذا أعطي الماء H_2O الإلكترونات (غير موضحة بالشكل) عندئذ يتج الطور السائل fluid phase من C3b وتنتهي العملية terminated.

وتتفاعل أغلبية C3b المتفاعلة مع الماء، وبالتالي تفقد أي نشاط أحيائي، ومع ذلك، فإن جزءاً صغيراً يرتبط بالمجموعات الهيدروكسيلية hydroxyl والأمينية amino في البروتينات والكربوهيدرات المجاورة، لتستمر عملية التنشيط. ويتولد موضع ارتباط متفاعل مماثل، عندما تتحول C4 إلى C4b.

المسار التقليدي Classical pathway

يبدأ المسار التقليدي للتنشيط المؤدي إلى انقلاق C3 بارتباط اثنين أو أكثر من التركيبات الأساسية الكرية globular domains لمكون C1q من C1 لمادة وسطا من المعقدات المناعية immune complexes - ligand المحتوية على الجلوبيولين المناعي ج IgG أو الجلوبيولين المناعي م IgM وبعض الأحياء الدقيقة المعينة ونواتجها. ويسبب هذا تغيراً

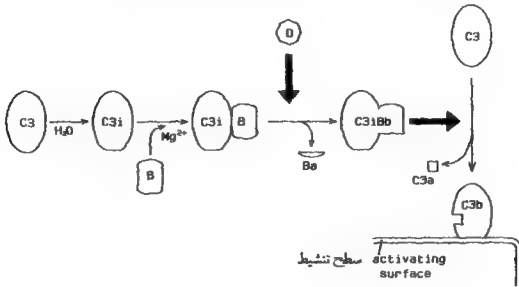
تشكيلياً conformational في معقد C1 الذي يؤدي إلى التنشيط الذاتي autoactivation لمكون C1r. عندئذ يحول إنزيم C1r مكون C1s إلى أنزيم أسترة سيرين serine esterase النشط الذي يعمل على C4 المحتوي على ثيوإستر thioester ليتج C4a و C4b المتفاعلة (الشكل رقم ٢، ٢). وتتحلل C4a ويصبح أقل من ١٪ من C4b متصلاً بسطح. ويصبح الباقي مثبتاً inactivated نتيجة اتحاده مع الماء. ويتحد C2 مع C4b المرتبط بالسطح، ويصبح مادة وسطا substrate لمعقد C1 النشط، وينشط إلى C2a و C2b. وتتحلل C2b تاركة C4b2a - الذي هو عبارة عن إنزيم C3 convertase الخاص بالمسار التقليدي. عندئذ يولد هذا الإنزيم النشط من C3 كلا من C3a المؤلدة مع السطح المنشط، وتعمل كبؤرة لمزيد من تنشيط المكمل. وينظم تنشيط المسار التقليدي بمشط C1 (C1 inhibitor) ويعدد من المركبات التي تحد من إنتاج إنزيم C3 المحلول.



شكل رقم (٢، ٢). المسار التقليدي لتنشيط شلالات المكمل complement cascade. ويغير ارتباط C1 بمُعقد مناعي شكله conformation ليولد أسترة سيرين النشط. ويمكن لهذا الإنزيم أن يفتق C4a من C4. ويرتبط C4b الناتج بسطح ويرتبط مع C2 في عملية معتمدة على أيون Mg^{2+} . عندئذ يكون لنفس الإنزيم القدرة على أن يفتق C2b عن C2 ليولد إنزيم C4b2a الفائق لـ C3. ويزيل هذا الإنزيم C3 المحلول C3-convertase مكون C3a من C3 ليعطي C3b الذي يمكنه أن يتحد مع السطح المنشط. والتفاعلات الإنزيمية موضحة بالأسهم السميكة.

المسار البديل Alternative pathway

يشرح C3 داخلياً بمستوى منخفض من التحلل المائي hydrolysis برابطة ثيو إستر الداخلية ليولد C3i (الشكل رقم ٣، ٢). ويتعقد complexes هذا المركب في وجود Mg^{++} مع عامل بي (B) الذي يؤثر فيه عندئذ بواسطة عامل دي (D) ليتج C3iBb. وهذا هو إنزيم C3 المحول الذي تكون له القدرة على شطر مزيد من C3 إلى C3b التي يصبح بعض منها متحداً مع الغشاء. ويجب التحكم في تواصل "tickover" هذه العملية حتى لا تغفل من التحكم. وتوجد مركبات على سطوح الخلايا المناظرة autologous التي تمنع تكوين إنزيم C3 المحول الثابت. ويعمل عندئذ C3b المرتبط بالسطح كموضع ارتباط لمزيد من عامل B ويمكنه بدوره أن يعطى إنزيم C3 المحول أي C3bBb (انظر أدناه).



شكل رقم (٢، ٣). تواصل C3. يتحلل ماينا بيظه C3 ليعطي C3i الذي يرتبط في وجود أيون Mg^{++} وعامل بي (B). ويشطر عامل (D) عامل B ليحرر Ba ويولد C3iBb. ويمكن لهذا الإنزيم C3iBb للمحول أن يفلق مباشرة C3 إلى C3b، C3a. التضاعلات الإنزيمية موضحة بأسهم سميكة.

العقدة المضخمة Amplification loop

يؤدي الارتباط المبدئي لـ C3b المولدة، إما عن المسار التقليدي أو المسار البديل إلى تكوين عقدة تضخيم، ينتج عنها ارتباط مضيئاً كثيراً من جزيئات C3b بنفس السطح. ويرتبط عامل B لـ C3b المرتبط بالسطح، ليكون C3bB وهو عبارة عن مادة وسط لعامل

D، الذي هو إنزيم أسترة سيرين serine esterase و يوجد بتركيز منخفض جداً في صورة جاهزة النشاط (الشكل رقم ٤، ٢). ويتج عن انفلاق عامل B تكوين إنزيم محول C3، الذي هو C3Bb، والذي يتفكك dissociates سريعاً، اللهم إلا إذا بُثَّتْ stabilized بواسطة ربطه مع بروبردين (p) properdin المكوناً المعقد C3bBbP. ويمكن لهذا الإنزيم المحوّل أن يفلق مزيداً كثيراً من جزيئات C3 وبعض منها يصبح متحكماً بالسطح. وتعتبر عقدة التنشيط هذه نظام تغذية رجعية موجبة positive feed back system والتي تدور cycle حتى يتم استخدام كل C3 فيما عدا أن تكون منظمة بعناية.

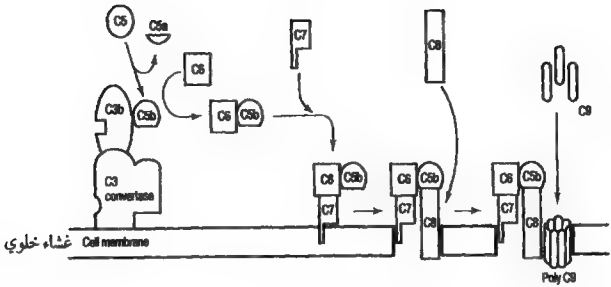
الذي ليس له نشاط إنزيمي ، لكن يمكن أن يحدث له مزيداً من التكسير بإنزيمات محللة للبروتين proteases الموجودة بسوائل الجسم . ويعتبر مصير C3b المرتبط بالسطح خطوة حرجية في استحداث مزيد من تنشيط C3 والمكونات الطرفية .

وتنظم طبيعة السطح المرتبط به C3b المحصلة . وتحتوي أغشية الخلايا ذاتها على عدد من الجزيئات التنظيمية ، التي من شأنها أن تحفز promote ارتباط عامل H وليس عامل B-C3b . ويتج عن ذلك تثبيط عملية التنشيط ، حيث إن C3bH تعتبر مادة وسطاً لتنشيط العامل I ولا يستطيع C3b المكون أن يقود مزيداً من التنشيط . أما على التراكيب غير الذاتية فيكون C3b محمياً ، حيث لا توجد البروتينات التنظيمية ، وحيث يكون لعامل B ميل أعلى لـ C3b عن عامل H عند هذه المواقع .

ومن ثم ؛ فإنه يمكن لسطوح العديد من الأحياء الدقيقة أن ترسخ C3bBb stabilize بحمايته من عامل H . وعلاوة على ذلك ، فإن مركباً آخر ، وهو البروبردين properdin ، فإنه يرسخ المعقد . إن توضع deposition جزيئات قليلة من C3b على هذه السطوح ، يكون متبوعاً بتكوين معقد C3bBbP المستقر نسبياً . وسوف يؤدي إنزيم C3 المحول إلى وضع المزيد من C3b . وتعمل أيضاً بعض المعقدات المناعية من جلوبيولينات مناعية معينة مثل : الجلوبيولين المناعي A IgA وإي IgE ، كمواقع محمية لـ C3b وتنشط المكمل بالمسار البديل . وسوف تكون السطوح الفقيرة في التنشيط أكثر عرضة للتوضع في وجود الأجسام المضادة ، التي تولد C3b بواسطة المسار التقليدي .

معقد مهاجمة الغشاء Membrane attack complex

إن الخطوة التالية بعد تكوين C3b هي فلتى C5 . وتولد إنزيمات «محوّلة C5 من C4b2a التقليدي الناتج من المسار التقليدي ومن C3bBb من المسار البديل ، وذلك بعد إضافة جزيء آخر من C3b (الشكل رقم ٥ ، ٢) . وترتبط انتخائياً هذه المعقدات ثلاثية الجزيئات trimolecular المرتبطة بالغشاء مع C5 وتفلقه لتعطي طوراً سائلاً من C5a و C5b المرتبط بالغشاء ، ثم يرتبط C6 إلى C5b ويتحرر هذا المعقد المشترك joint complex من إنزيم محوّل C5 ويولد تكوين C5b67 معقداً كارهاً للماء hydrophobic الذي ينغرس inserts في طبقتي الدهن المبدي على مقربة من موقع التنشيط المبدي . ويحدث ذلك



شكل رقم (٥، ٢). معقد مهاجمة الغشاء. يرتبط إنزيم محوّل convertase من كل من المسارين التقليدي والبدلي مع C5 ويفلقها مع تحرير C5α (سم فرط الحساسية anaphylatoxin) وإنتاج C5b. وعندما يرتبط C6 يتحرر C5b6 من الإنزيم للحول. ويكون لاحقاً ارتباط C7 معقد C5b67 الكاره للماء والذي ينغرس في الغشاء بجوار موقع التنشيط المبني. ويرتبط C8 بموقع على C5b، والذي يصبح مرتبطاً وموجهاً للبلعمة والانغراس في الغشاء حتى ٢٠ جزيء من C9.

عادة على نفس سطح الخلية، كما كان الإطلاق trigger المبني، لكن تتورط في العملية أحياناً خلايا أخرى. ويوجد عدد من البروتينات في سوائل الجسم، من أجل أن تحد هذه العملية شديدة الخطورة، ذلك بالارتباط بالطور السائل من C5b67. ويرتبط C8 و C9 بالمعقد المغروس في الغشاء على التتابع، مؤدية لتكوين معقد تحللي عديد الجزئيات lytic polymeric complex الذي يكون محتوياً حتى ٢٠ جزيئاً أحادياً monomeric من C9. بالمعقد المغروس في الغشاء الذي يكون محتوياً حتى ٢٠ جزيئاً أحادياً monomeric من C9. ويمكن أن تحدث كمية صغيرة من التحلل، وذلك عندما يرتبط C8 مع C5b67 ولكنه هو C9 المتبلر polymerized الذي يحدث أغلب العطب. ويوضح depicted المراحل الشلالية cascade الكاملة للمكمل في الشكل رقم (٦، ٢).

شكل رقم (٦، ٢). نظرة كاملة لتنشيط المكمل. ويولد كلا المسارين إنزيم فلق $C3$ (إنزيم محوّل $C3$ convertase $C3$) : $C4b2a$ في المسار التقليدي و $C3bBb$ في المسار البديل. وتختلف الشلالات الانزيمية المبدئية المؤدية إلى إنتاج هذه الإنزيمات فيما بين المسارين. ففي المسار التقليدي ينشط $C1$ المكون من $C1q$ و $C1r$ و $C1s$ ، بمحفلات مناعية (IC)، حيث يكون ذلك هو الإطلاق المبني. ويشطر $C1$ المنشط $C4$ و $C2$ ليعطي $C4b2a$ مع فقد قطعتي $C4a$ و $C2b$. أما في المسار البديل، المنشط فينتج $C3b$ بواسطة الارتباط البطيء لـ $C3$ مع عامل B، وعندما يرتبط هذا المعقد مع سطح منشط activator، مثل الكائن الدقيق، عندئذ يتكون إنزيم محوّل $C3$ وهو $C3bBb$ بواسطة عامل D.

وينتج عن الانزيمين المحولين لـ $C3$ كل من $C3b$ و $C3a$ من $C3$. ويمكن أن تتحد $C3b$ مع الإنزيمين المحولين لـ $C3$ الإنزيم الأخير في المسار، وهي إنزيمات محولة $C5$ أي $C4b2a3b$ (التقليدي) و $C3bBb3b$ (البديل). ويفلق إنزيم محول $C5$ مكون $C5$ ليعطي $C5a$ و $C5b$ الذي يستمر ليوجه تجميع assembly معقد مهاجمة الغشاء. وتنتج أثناء عملية التنشيط سموم فرط الحساسية anaphylatoxins وهي $C3a$ و $C5a$. والتفاعلات الإنزيمية موضحة بأسهم سمكة.

الوظائف Functions

يعطي تنشيط المكمل بأي من المسارين $C3b$ ويولد عدداً من العوامل، التي يمكنها أن تساعد في إزالة elimination المادة الغريبة.

ويؤدي الغرس الكامل لمعقد مهاجمة الغشاء في الخلية، إلى عطب الغشاء والتحلل الذي يكون سببه المحتمل، هو الانتفاخ الأسموزي osmotic swelling وتقتل بعض الممرضات رقيقة الجدر مثل طفيليات تريبانوسوما trypanosomes والملاريا بالتحلل الوسيط بالمكمل. ويمكن أن تقتل بعض البكتيريا السالبة لجرام بواسطة المكمل، وبمشاركة in conjunction الإنزيم الهادم lysozyme. ومع هذا، يعد التحلل الوسيط بالمكمل محدود الأهمية كآلية مبدئية للبكتيريا، بالمقارنة مع التدمير الالتقائي phagocyte destruction. وترتبط العيوب الموروثة inherited deficiencies للمكونات الطرفية بالإصابة بالبكتيريا الكروية المسببة للسيلان gonococci والبكتيريا الكروية المسببة للالتهاب السحائي meningococci التي يمكنها أن تعيش داخل الخلايا البيضاء المتعادلة neutrophils والتي يكون القتل الوسيط بالمكمل مهماً لها.

وللخلايا المبتلعة مستقبلات لكل من C3b و iC3b التي تسهل التصاق adherence للدقائق الغطاة بالمكمل . لذلك ، فإن المكمل يعتبر محسناً opsonin ويؤدي هذا الاتصال في ظروف معينة إلى عملية الابتلاع phagocytosis . ولمركبين يتحرران أثناء شلالات المكمل ، وهما C3a ، C5a ، نشاطات أحيائية قوية . وتطلق هذه المركبات المعروفة بسموم فرط الحساسية anaphylotoxins الخلايا الحلمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophils لتحرر وسائط الالتهاب mediators of inflammation (انظر أدناه) كما أنها تستحث الخلايا البيضاء المتعادلة لتنتج وسيطات الأكسجين المتفاعل reactive oxygen intermediates على حين أن C5a بحد ذاته جاذب كيميائي chemotactant ويعمل مباشرة على الطبقة الداخلية للأوعية الدموية vascular endothelium ليسبب توسعاً للأوعية vasodilation ويزيد النفاذية permeability الوعائية . ويؤدي المكمل أيضاً دوراً في تدمير ، وإزالة معقدات مولد الضد / الجسم المضاد شديدة الضرر (المعقدات المناعية) . وتعد المعقدات المناعية شديدة الضرر ، لأنها يمكن أن ترسب deposited في الأوعية الدموية ، وتستحث استجابة التهابية (انظر أدناه) التي يمكن أن تعطب الأنسجة المجاورة . ويستطيع المكمل أن يتداخل مع هذه العملية بالقفل الفراغي sterically blocking للتفاعلات بين مولد الضد والأجسام المضادة ، التي تكون متورطة في تكوين المعقد المناعي . وبالإضافة إلى ذلك ، يساعد ارتباط C3b بالمعقدات المناعية على إزالتها بخلايا في الكبد والطحال ، التي تكون لها مستقبلات لـ C3 المنشط .

الخلايا Cells

الخلايا اللاقمة (المبتلعات) Phagocytes

إن الأحياء الدقيقة ، أو الدقائق الخاملة inert ، مثل الكربون الغروي colloidal التي تدخل سوائل الأنسجة ، أو مجرى الدم بسرعة شديدة تبتلع engulfed سريعاً بالخلايا المبتلعة الدوارة circulating والموجودة بالأنسجة . وتتكون هذه الخلايا من نوعين رئيسيين ، الخلايا البيضاء متعددة أشكال النواة polymorphonuclear leucocytes أو المتعادلة neutrophils والخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes . والخلايا

البيضاء المتعادلة قصيرة العمر ، و تدور في الدم وتدخل فقط الأنسجة عندما تكون مطلوبة . وتوجد الخلايا المبتلعة وحيدة النواة في الدم والأنسجة . فعندما تكون في الدم تعرف بالخلايا الوحيدة monocytes أما إذا وجدت في الأنسجة ، فإنها تتميز differentiate إلى مبتلعات كبيرة macrophages . أما إذا وجدت في النسيج الضام connective فإنها تعرف بلاقمات الأنسجة histiocytes ، ففي الكلى تسمى الخلايا الميزانجيلية mesangial ، وفي العظم تسمى أوسيتوكلاستات osteoclasts ، وفي المخ ميكروجليا microglia ، وفي الطحال spleen والعقد الليمفاوية والغدة الزعترية thymus فتعرف باللاقمات الكبيرة المبطنة للأخدود sinus - lining macrophages . أما خلايا كبر Kupffer في الكبد واللاقمات الكبيرة للحويصلات الهوائية alveolar في الرئات ، واللاقمات الكبيرة في التجويف البريتوني peritoneal فإنها تشتق أيضاً من خلايا وحيدات الخلية للدم السطحي .

والصفات الثلاث الرئيسية لهذه الخلايا هي : (١) أنها مبتلعة بنشاط ، (٢) أنها تحتوي على إنزيمات هاضمة لتحطيم المادة المبتلعة ، و (٣) أنها رابطة مهمة بين آليات المناعة الطبيعية innate والمكتسبة acquired . وينظر إلى جزء من دورها على أنه مناعة مكتسبة ، إذ إن الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes يمكن أن تجهز process الأنثيجينات وتقدمها ، كما يمكنها إنتاج مركبات من شأنها أن تستحث تمايز الخلايا الليمفاوية إلى خلايا فاعلة effector .

ولاشك أن عملية الابتلاع واحدة من المكتسبات المبكرة للخلايا الحية . وعند بداية هذا القرن قدّر ميتشينكوف Metchinkoff أولاً استمرار هذه الوظيفة الكاسحة عبر التطور ، والدور المهم لهذا النشاط في مقاومة العوامل العدية . أما دور الخلية المبتلعة في المناعة فهو ابتلاع الدقائق (phagocytosis = الابتلاع الخلوي) أو المادة الذائبة (امتصاص خلوي pinocytosis) ، ثم تهضمها داخل خلويًا intracellularly في فجوات متخصصة specialized vacuoles . أما إذا كانت المادة لا تهضم indigestible عندئذ تقوم الخلايا المبتلعة بتخزين العامل المعتدى بعيداً ، وبذا فإنه لا يستطيع أن يعمل كمهيج irritant موضعي ، مثل دقائق الكربون الموجودة في الجو الملوث polluted .

وأما اللاقمات الكبيرة الموجودة في جدر الشعيرات capillaries والأخاديد الوعائية

في الطحال والكبد والرئات ونخاع العظام، فتقوم بدور مهم في تطهير clearing مجرى الدم من المادة الغريبة المحببة particulate مثل البكتيريا. ويمكن توضيح هذه العملية بوضوح عن طريق حقن الكربون الغروي colloidal في مجرى الدم للفأر. وتبين عينات الدم التي تؤخذ على فترات قصيرة، فيما بعد، على أنه توجد إزالة سريعة لأغلب الدقائق في غضون من دقائق قليلة بعد الحقن، وأن الدم قد أصبح نظيفاً خلال ١٥ - ٢٠ دقيقة. وسوف يوضح تشريح dissection الحيوان كتلا موضعية من دقائق الكربون، خاصة في الكبد (خلايا كبفر Kupffer)، والطحال (اللاقمات الكبيرة المبطنة للأخدود sinus - lining macrophages)، واللاقمات الكبيرة في الرئات. وهذه العملية فعالة جداً لدرجة أن وجود أحياء دقيقة قليلة في مجرى الدم، يعني عادة وجود تحرر مستمر للأحياء الدقيقة من بؤرة نشيطة، مثل خراج abscess أو نموات على الصمام valve vegetations الموجود في التهاب القلب الداخلي endocarditis البكتيري.

ويمكن أن تعطب، أو أن تقوى قدرة اللاقمات الكبيرة على ابتلاع الأحياء الدقيقة وتدميرها، وذلك بإحباط depression أو استحثاث stimulation النظام الابتلاعى، ويجعل تدمير الخلايا المبتلعة بعوامل كيميائية الحيوانات التجريبية عرضة مؤقتاً للإصابة بسلالة، تكون عادة غير شرسة avirulent من كرويات الالتهاب الرئوي pneumococcus. ويمكن لبعض الأحياء الدقيقة مثل بكتيريا السل mycobacteria وبكتيريا الحمى المالطية (بروسيللا) brucellae أن تقاوم الهضم الداخل خلوى باللاقمات العادية، لكنها قد تهضم باللاقمات الكبيرة المنشطة، أما القدرة المعززة لللاقمات الكبيرة من الحيوانات المصابة بعصويات السل والبكتيريا الأخرى الداخل خلوية، لتقاوم هذه وغيرها من العوامل المعدية، فقد نوقشت لاحقاً.

الجذب الكيميائي Chemotaxis

من أجل أن تكون الخلايا المبتلعة فعالة، فإنها يجب أن تنجذب لموقع الإصابة. فمجرد أن تكون قد مرت من خلال جدر الشعيرات الدموية، فإنها تتحرك خلال الأنسجة كاستجابة لتدرج تركيز concentration gradient من الجزيئات التي يكون قد تم إنتاجها عند موقع العطب. وتشتمل عوامل الجذب الكيميائي هذه على نواتج من

الأنسجة المضرورة وعوامل من الدم (C5a) ومواد متتجة بالخلايا البيضاء القاعدية والخلايا الحلمية (ليكوترائينات leukotrienes والهستامين histamine) والمنتجات البكتيرية (بيتيدات فورميل - ميثيونين formyl I- methionine peptide).

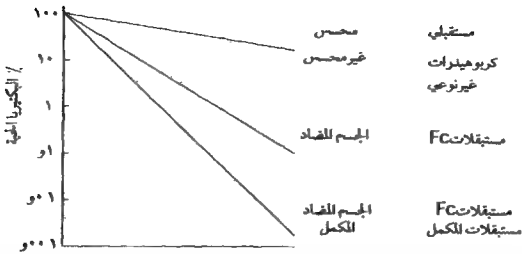
ويعتبر الجذب الكيميائي chemotaxis حيويًا في إحضار الخلايا البيضاء القاعدية، ووحيدات الخلايا إلى موقع النسيج المعطوب. وتستجيب الخلايا البيضاء والمتعادلة أولاً وتتحرك أسرع من وحيدات الخلايا. وتبتلع الخلايا البيضاء المتعادلة عند موقع الإصابة المادة الغريبة، وتدمرها مستخدمة بطايرتها من المركبات السامة. ولا مناص من أن بعض الخلايا البيضاء المتعادلة تموت وتحرر مكوناتها. ويؤدي هذا إلى عطب الأنسجة وإنتاج مزيد من عوامل الجذب الكيميائي. وتصل وحيدات الخلايا monocytes إلى موقع العطب وتقتل أي ميكروبات باقية بالموقع scene وتبدأ عملية الإصلاح.

الابتلاع Phagocytosis

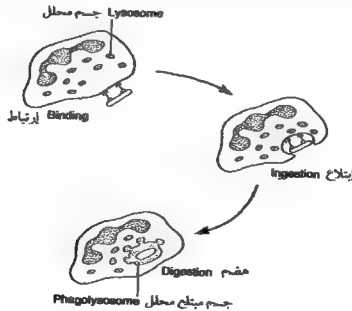
يتضمن الابتلاع: (١) التعرف والارتباط recognition and binding، (٢) الابتلاع ingestion و (٣) الهضم. وقد يحدث في غياب الجسم المضاد، خاصة على سطوح كتلك الخاصة بالحوصلات الهوائية للرئة، وعندما تشترك في ذلك دقائق خاملة. وتحمل أغشية الخلية صافى شحنة سالبة، والتي تحفظها متباعدة وتوقف الابتلاع الذاتي autophagocytosis. وتستلزم حقيقة أنها تتكون من طبقتين من الدهن ووجوب أن تبقى سليمة وجود آليات خاصة، لتسمح بدخول الدقائق. وتوقف الطبيعة المحبة للماء hydrophilic لمكونات جدر خلايا معينة من البكتيريا من أن تمر خلال الغشاء الكاره للماء hydrophobic. وللتغلب على هذه الصعوبات يكون للخلايا المتبلعة مستقبلات receptors على سطوحها تعمل كوسيط اتصال للدقائق، التي تكون قد غطيت بمادة الوسيط الصحيحة. إذ يوجد للخلايا المتبلعة مستقبل هو جزء القطعة المتبلورة Fe portion لأنواع معينة من الجلوبيولينات المناعية المتماثلة immunoglobulin isotypes (انظر الفصل الرابع) ولبعض المكونات من شلالات المكمل (نوقشت أعلاه). وتحسن بشدة هذه المكونات، أو للحساسات opsonins الموجودة على سطح الدقيقة particle عملية الابتلاع وفي بعض الحالات الهضم (الشكل رقم ٧، ٢). وسواء كانت وسيطة بمستقبلات

نوعية أم لا ، تحاط الدفيقة الغريبة بغشاء الخلية الذي ينغمد invaginates ويتجج جسمًا داخليًا endosome أو جسم الابتلاع phagosome داخل الخلية (الشكل رقم ٨، ٢) .
وتوجد الآلة المبيدة للميكروبات microbicidal machinery للخلية المتبلعة داخل عضيات تعرف بأجسام التحلل lysosomes . ويعتبر هذا التحجيز compartmentalization للمواد شديدة السمية ضروريًا ، لحماية الخلية من تدمير نفسها وإنتاج بيئة تستطيع فيها المكونات أن تعمل بكفاءة . ويندمج جسم الابتلاع مع جسم التحلل ليكونا الجسم المتبلع للحلل phagolysosome والذي تقتل فيه المادة المبلوعة وتهضم بمختلف النظم الإنزيمية .

ويكون الابتلاع مصحوبًا بتحلل الجلوكوز glycolysis السريع وزيادة في تخليق البروتينات وفوسفوليبيدات phospholipids الغشاء . ويعقب الابتلاع انفجار تنفسي respiratory burst يتكون من ارتفاع حاد steep rise في استهلاك الأكسجين . ويكون مصحوبًا بزيادة في نشاط عدد من الإنزيمات ، ويؤدي إلى توليد مختلف وسائط الأكسجين المتفاعلة مثل أنيون فوق الأكسيد superoxide anion ، وفوق أكسيد الهيدروجين والأكسجين المفرد singlet ، وشق الهيدروكسيل . ولكل هذه المركبات نشاط مبيد للميكروبات ، ويطلق عليها آليات القتل المعتمدة على الأكسجين . ويتجج أنيون فوق الأكسيد ، O_2^- ، وهو الشق الحر بواسطة اختزال إلكترون واحد من الأكسجين الجزيئي ، وهو متفاعل جدًا وشديد الإعطاب للخلايا الحيوانية ، وكذلك الأحياء الدفيقة . كما أنه أيضًا يعتبر مادة وسطًا لإنزيم دسميوتيز فوق الأكسيد superoxide dismutase ، الذي يولد فوق أكسيد الهيدروجين ، H_2O_2 ، للاستخدام اللاحق في القتل الميكروبي . ويستخدم ميلوبيروكسيداز myeloperoxidase فوق أكسيد الهيدروجين وأيونات الهاليدات halides ، مثل الأيوديد والكلوريد ، ليتجج على الأقل نظامين مبيدين للبكتيريا . وفي واحد منها ، تؤدي إضافة الهالوجين halogenation (إدخال اليود أو الكلور) لجدار الخلية البكتيرية إلى موت الكائن . وفي الآلية الثانية ، يعطب ميلوبيروكسيداز H_2O_2 الجدار الخلوي وذلك بتحويل الحموض الأمينية إلى ألدهيدات aldehydes ذات النشاط ضد الميكروبي .



شكل رقم (٧، ٢). نشاط التحسيس opsonizing activity للجسم المضاد والمكمل . من المحتمل ان تبتلع البكتيريا غير للحسنة ببطء بآليات غير نوعية، أو عن طريق التعرف بجزيئات الكربوهيدرات الموجودة على الخلية المبتلعة . ويمكن التعرف إلى الجسم المضاد النوعي الموجود على سطح المادة الغريبة بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة Fc الموجودة على سطح الخلية المبتلعة . وسوف يؤدي هذا إلى زيادة التصاق الدقيقة الغريبة والذي يقبه الابتلاع والتدمير . ويزيد بشدة وجود مكونات الجسم المضاد والمكمل الموجودة، على الدقيقة لإزالتها بالخلايا المبتلعة، كما يمكنها أيضاً أن تسحق قتلاً أكبر داخل خلوي .



شكل رقم (٨، ٢). مراحل الابتلاع الخلوي . بمجرد أن تجلب إلى موضع الإصابة بالجاذبات الكيميائية تقوم الخلية المبتلعة، وهي في هذه الحالة عبارة عن الخلية البيضاء المتعادلة (neutrophil)، بالارتباط بالدقيقة الغريبة، ثم تشرع في بلعها . وتدخل المادة المهاجمة إلى فجوة محوطة بغشاء، وهي الجسم المبتلع phagosome، التي تفصل بالتبرعم من الغشاء البلازمي . ويندمج الجسم المبتلع مع الأجسام المحللة lysosomes ثم تتحرر الكيماويات المبيدة ميكروبياً في الجسم المبتلع المحلل phagolysosome المتكون حليفاً، حيث يتم فيه الهضم .

وقد وضعت حديثاً آلية ضد ميكروبية في لاقمات القوارض - وهي عبارة عن إنتاج وسيطات نيتروجين متفاعلة . إذ تستطيع اللاقمات أن تستخدم إل - آر جينين - L-arginine كمصدر للنيتروجين مع الأكسجين الجزيئي و NADPH ونيكوتين أميد أدنين ثنائي الفوسفات المختزل لتوليد مختلف أكسيدات oxides النيتروجين التي تكون سامة للأحياء الدقيقة والطفيليات الأولية protozoan والخلايا السرطانية .

كما يوجد أيضاً عدد من الآليات المستقلة عن الأكسجين داخل الخلايا المبتلعة والتي تكون لها القدرة على تدمير المادة المبلوعة . ويمكن لبعض هذه الإنزيمات أن تعطب الأغشية . فمثلاً يهاجم الإنزيم المحلل (ليسوزيم) وإنزيم إيلاستيز elastase بيتيدوجليكان peptidoglycan الجدار الخلوي البكتيري ، عندئذ تصبح الإنزيمات المحللة مائياً hydrolases مسؤولة عن إتمام هضم الكائن المقتول . وترتبط البروتينات الكاتيونية cationic proteins الموجودة بالأجسام المحللة بجدر الخلية البكتيرية والفيروسات المغلفة enveloped viruses ، مثل فيروس القوباء البسيط herpes simplex . وللبروتين المرتبط بالحديد ، لاكتوفيرين lactoferrin خواص ضد ميكروبية . إذ يكون معقدات مع الحديد مما يجعلها غير متاحة للبكتيريا ، التي تحتاج إلى الحديد لنموها . وقد يكون للأجسام المبتلعة المحللة phagolysosomes (أس هيدروجيني ٥ ، ٣-٤) تأثيرات مبيدة للبكتيريا ، التي من المحتمل أن تتكون من إنتاج حمض اللاكتيك الناتج من تحلل الجلوكوز (جليكوليسيز) glycolysis . بالإضافة إلى ذلك ، فبعض إنزيمات الجسم المحلل ، مثل الإنزيمات المحللة مائياً للحمض acid hydrolases ، يتوافر لها أس هيدروجيني أمثل ، وتوجد اختلافات معنوية بين اللاقمات والخلايا البيضاء المتعادلة في قتل الأحياء الدقيقة ، فلا تحتوي اللاقمات الكبيرة بالأنسجة على ميلويروكسيداز لكنها من المحتمل أن تستعمل إنزيم كatalase لتولد نظاماً فوق أكسيد الهيدروجين . وتعتبر اللاقمات العادية قاتلات قليلة الكفاءة لمُمرضات معينة ، مثل الفطريات ، مقارنة بالخلايا البيضاء المتعادلة . ومع ذلك ، فيمكن أن يتحسن بشدة نشاط الإبادة الميكروبية بعد الاتصال مع منتجات من الخلايا الليمفاوية - والتي تعرف بالليمفوكاينات lymphokines (انظر فيما بعد) .

وتهضم معظم الأحياء الدقيقة، بمجرد قتلها، وتسال solubilized بواسطة إنزيمات الجسم للحلل. عندئذ تتحرر النواتج للخارج exterior.

الخلايا القاتلة طبيعياً Natural killer cells

يمكن للفيروسات فقط أن تتكاثر داخل خلايا العائل، لذا فإنها ميزة أن تُستبعد الخلايا المصابة قبل أن تتحرر خلفة الفيروس. وتتعرف الخلايا القاتلة طبيعياً (خلايا إن. كيه N.K) إلى التغيرات التي تحدث للخلية المصابة بالفيروس، وتدمرها بألية قتل خارج خلوية extracellular. فبعد أن ترتبط بالخلية الهدف target، بألية ليست محددة حتى الآن، تنتج الخلية القاتلة طبيعياً NK مركبات من شأنها أن تعطب غشاء الخلية المصابة مؤدية لتدميرها.

ويمكن أن يؤدي القتل الطبيعي بعدد مختلف من أنواع الخلايا. وقد اتضح أن هذا النشاط تقوم به خلايا، توصف بأنها خلايا ليمفاوية محبة granular كبيرة وكذلك أيضاً بخلايا تحمل علامات markers خلية - ت، وعلامات اللاقعات الكبيرة وغيرها التي ليس لها خصائص أي من خلايا الجهاز المناعي الرئيسية. ويوجد القتل الطبيعي دون سابق التعرض للعامل المعدي، ويظهر كل خصائص آلية الدفاع الطبيعية innate. كما عزي أيضاً للخلايا القاتلة طبيعياً تورطها في دفاع العائل ضد السرطانات. كما يعتقد أنها تتعرف إلى التغيرات في الأغشية الخلوية للخلايا المتحولة transformed (سرطانية) بألية تشبه تلك المستخدمة لقتال الإصابة الفيروسية. ويُعزَز القتل الطبيعي بالمتدخلات (الإنترفيرونات interferons) والتي يبدو أنها تستحث إنتاج الخلايا القاتلة طبيعياً وتزيد أيضاً المعدل الذي تقتل به الخلايا الهدف. ويمكن لعدد كبير من أنواع الخلايا التي تدمر عادة الخلايا الهدف بنمط نوعي، أن تستحث لتقتل (غير نوعي) non specifically - إذا عرّضت لمستويات عالية من الليمفوكاينات التي تتحكم عادة في تمايزها ونضجها (lymphokine activated killer cells (LAK).

ويطلق عادة على هذه الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاينات الخلايا البيضاء الحمضية (الإيوسينوفيلات).

الخلايا البيضاء الحامضية (الإيوسينوفيلات) Eosinophils

تعد الخلايا البيضاء الحامضية (الإيوسينوفيلية) خلايا بيضاء متعددة شكل النواة polymorphonuclear leucocytes التي تتميز بنواة ذات فصين bilobed وسيتوبلازم حبيبي granular. وتوجد في دم الأفراد العاديين عند مستويات منخفضة جدًا (أقل من ١ ٪). لكن أعدادها تزايد لدى المرضى بالإصابات الطفيلية والحساسية allergies. وتعد خلايا مبتلعة غير ذات كفاءة، لكن حبيباتها تحتوي على مركبات سامة للطفيليات، فلا تستطيع الطفيليات الكبيرة مثل الديدان helminths أن تُدخل للخلايا internalized بالخلايا المبتلعة، ومن ثم فإنها يجب أن تقتل خارج خلويًا extracellularly. وتحتوي حبيبات الخلايا الإيوسينوفيلية على متنوع من الإنزيمات والمركبات السامة، التي تكون نشيطة ضد الديدان الطفيلية. ويجب أن يتم التحكم في إطلاق هذه المركبات، ومن ثم يمكن تجنب عطب الأنسجة. وللخلايا البيضاء الحامضية (الإيوسينوفيلية) مستقبلات نوعية، متضمنة على مستقبلات القطعة المتبلورة Fc والمكمل، التي ترتبط بهدف معلّم labelled، بمعنى طفيليات مغطاة بالأجسام المضادة، أو المكمل. وعندئذ تتحرر محتويات الحبيبات إلى فراغ موجود بين الخلية والطفيل، وبالتالي تُهدَف المركبات السامة على غشاء الطفيل.

الحرارة Temperature

من المعروف جيدًا اعتماد العديد من الأحياء الدقيقة على الحرارة إذ إن عصويات السل tubercle bacilli، الممرضة للأنواع الثديية mammalian species، لا يمكن أن تصيب الحيوانات ذات الدم البارد. وعلى النقيض فإن بكتيريا السل mycobacteria المتطفلة على الحيوانات ذات الدم البارد، مثل: مايكوبياكتريام مارينام *Mycobacterium marinum*، لا يمكنها أن تسبب إصابات عميقة، أو جهازية systemic لدى الإنسان. فالدواجن fowl التي تعتبر منيعة ضد الإصابة بالجرمة الخبيثة anthrax يمكن أن تصاب، إذا خفضت lowered درجة حرارتها. أما كرويات السيلان gonococci وتريبونيمات treponemes الزهري، فإنها تقتل بسهولة عند درجات حرارة فوق ٤٠°م ولذا فقد

استخدم العلاج بالحمى fever therapy في إصابات السيلان المزمن والزهري المخي cerebral syphilis وذلك قبل استخدام المضادات الحيوية . كما أن بكتيريا نيسيري neisseriae (المسببة للسيلان) والتريونيمات تكون أيضاً حساسة لدرجات الحرارة القريبة من التجمد . وينمو فيروس الجدري smallpox ، الذي يتحمل درجة حرارة أقصاها ٣٨, ٥ م° ، أساساً في الجلد الأبرد، محدثاً طفحاً rash أثناء الطور الحُمي fibri le phase ومع ذلك فينمو داخلياً، ومن المحتمل حدوث ذلك في القناة التنفسية أثناء فترة الحضانة اللاحمية afebrile .

وعلى هذا فنبذ أن درجة الحرارة تعد عاملاً مهماً في تحديد المناعة الطبيعية لأي حيوان بالنسبة لبعض العوامل المعدية . ويبدو مرجحاً أن الحمى pyrexia (الزيادة في درجة الحرارة) التي تعقب العديد من مختلف أنواع الإصابة، يمكن أن تعمل كاستجابة حماية ضد الكائن الدقيق المعدى . ويتحكم في الاستجابة الحمية في كثير من الحالات مركب ينتج كجزء من الاستجابة المناعية . ويعد مؤلّد الحمى الداخلي endogenous pyrogen ، وهو المعروف الآن على أنه إنترلوكين - ١ المنتج باللاقعات الكبيرة، مسؤولاً عن الزيادة في درجة الحرارة . وهو ينتج عقب الإصابة، ويعمل إما مباشرة، أو من خلال استحثاث تخليق بروتاجلاندين prostaglandin على المركز التنظيمي للحرارة من الهيبوثالاماس hypothalamus .

الالتهاب Inflammation

إن عددًا من العوامل التي سبق ذكرها تعد مسؤولة عن عملية الالتهاب . وهذا هو تفاعل الجسم تجاه الضرر، مثل الغزو لعامل معد، أو التعرض لمادة كيميائية مؤذية noxious أو إلى جرح trauma طبيعى . وعلامات الالتهاب هي الاحمرار redness ، الحرارة heat ، الانتفاخ swelling والألم وفقد الوظيفة . وتشتمل الأحداث الجزيئية / الخلوية التي تجري أثناء التفاعل الالتهابي على (١) اتساع الأوعية الدموية vasodilation ، (٢) زيادة النفاذية للأوعية الدموية و (٣) التسرب infiltration الخلوي . وتتسبب هذه التغيرات أساساً بوسائط mediators كيميائية (الجدول رقم ١ ، ٢) تنتشر على اتساع في

شكل مُسَلْسَلٌ sequestered (مَحْجُوز) أو غير نشيط خلال كل أنحاء الجسم، ثم تطلق أو تنشط محلياً عند موضع الالتهاب. وتعمل بعد إطلاقها إلى أن تثبط سريعاً، لتضمن التحكم في العملية الالتهابية.

جدول رقم (١، ٢). وسائط الالتهاب mediators of inflammation.

الوسيط	المصدر الرئيسي	الوظيفة
هستامين histamine*	الخلايا الحليمية والخلايا القاعدية	توسيع الأوعية الدموية، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، وتقبض العضلات الناعمة.
كينينات kinins مثل براديكينين bradykinin	البلازما	توسيع الأوعية وزيادة نفاذية الأوعية الدموية وتقبض العضلات الناعمة، والألم.
البروستوجلاندينات prostoglandins	الخلايا المتعادلة والحامضية ووحيدات الخلية والصفائح الدموية	توسيع الأوعية الدموية، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية.
الليكوترينات Leukotriens	الخلايا المتعادلة والخلايا الحليمية والقاعدية	توسيع الأوعية الدموية وتقبض العضلات الناعمة واستحثاث الخلية والجذب الكيميائي.
مكون المكمل complement	البلازما	تسبب إطلاق الوسائط من الخلايا الحليمية وعامل الجذب الكيميائي C5a مثل C5a, C3a
بلازمين plasmin	البلازما	تكسر الليفين fibrin وتكوين الكينين
سايتوكاينات Cytokines	الخلايا الليمفاوية	عوامل الجذب الكيميائي، وعوامل استحثاث المستعمرة وتنشيط الاقامات الكبيرة

* في القوارض يوجد ٥ - هيدروكسي تربتامين (سروتونين serotonin) في الخلايا الحليمية والقاعدية.

يحدث ازدياد في توارد الدم إلى المنطقة المتأثرة نتيجة لفعل الأمينات النشيطة للأوعية الدموية vasoactive amines، مثل الهستامين histamine و ٥ - هيدروكسي تريبتامين 5 - hydroxy tryptamine وغيرها من الوسائط المخزنة في الخلايا الحلمية mast cells. وتتحلل هذه المركبات (أ) كنتيجة لاحقة لإنتاج سموم فرط الحساسية (ب) anaphylatoxins (C5a, C3a) التي تطلق مستقبلات نوعية على الخلايا الحلمية، و (ج) عقب تفاعل مولد الضد (الأنتيجين) مع الجلوبيولين المناعي «إي» IgE على سطح الخلايا الحلمية، أو (د) الضرر الطبيعي المباشر للخلايا. وتنتج وسائط أخرى، مثل البراديكينينات bradykinins والبروستوجلاندينات موضعياً، أو تتحرر بواسطة الصفائح الدموية. ويسبب توسيع الأوعية الدموية زيادة في إمداد الدم للمنطقة مسبباً احمراراً وسخونة heat.

وينتج عن هذا أيضاً زيادة في موارد المركبات، والخلايا التي يمكن أن تتصدى للعامل المسؤول عن الإطلاق trigger المبدئي.

وتزيد المركبات نفسها، الأمينات النشطة للأوعية الدموية والبروستوجلاندينات والكينينات، من نفاذية permeability الأوعية الدموية، بما يسمح بعبور البلازما وبروتينات البلازما للبطانة الداخلية للأوعية الدموية endothelial lining. وسوف تتضمن بروتينات البلازما الجلوبيولينات المناعية وجزيئات التجلط clotting وجزيئات المكمل الشلالية cascades. وسوف يؤدي تسرب leaking السائل إلى حدوث انتفاخ swelling (أودما oedema) التي ستؤدي بالتالي إلى زيادة الضغط في الأنسجة والألم pain. وتستحث بعض المركبات ذاتها، مثل البروستوجلاندينات والهستامين، استجابات الألم مباشرة. وللإفراز exudate الالتهابي عدة وظائف مهمة. وتنتج البكتيريا غالباً سموماً مدمرة للأنسجة tissue-damaging toxins والتي سوف تخفف بالإفراز. وينتج عن عوامل التجلط الموجودة ترسب deposition الليفين fibrin منشئاً بذلك عائقاً طبيعياً ضد انتشار البكتيريا. ويُسْرَف drained - off الإفراز باستمرار بواسطة الأوعية الليمفاوية، كما تحمل مولدات الأضداد، مثل البكتيريا وسمومها، إلى عقدة الصرف الليمفاوية، حيث يمكن أن تولد الاستجابات المناعية.

وسوف تجذب عوامل الجذب الكيميائي، بما فيها C5a والهستامين والليكوترينات

والمركبات النوعية لأنواع معينة من الخلايا، الخلايا المبتلعة إلى الموقع. وسوف تسمح الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية باتصال أسهل للخلايا المتعادلة ووحيدات الخلايا، وهذا يعني توسيع الأوعية الدموية أن مزيداً من الخلايا سوف تكون عن قرب. وسوف تصل الخلايا المتعادلة أولاً وتبدأ في تدمير / إزالة العامل المهاجم. وسوف تنجح في ذلك الأغلبية، لكن بعضها سوف يموت محرراً محتوياته المحطمة للأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة العملية الالتهابية. وسوف تصل إلى مشهد الأحداث scene الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocytes لتنتهي إزالة الحطام debris المتبقية ولتستحث الإصلاح repair.

وعندما يكون الانتفاخ شديداً، فإنه قد يؤدي إلى فقد الوظيفة في المنطقة المتأثرة. فإذا ما أزيل العامل المهاجم سريعاً، عندئذ سوف يصلح سريعاً عطب النسيج ويعود إلى حالته الأصلية. وتستمر العملية الالتهابية حتى تزول الظروف المسؤولة عن بدئها. ويحدث هذا سريعاً جداً في أغلب الأحوال مع تفاعل التهابي يبقى ساعات أو بضعة أيام. ومع ذلك، فإذا لم يزل العامل المسبب بسهولة، أو كان يعاد إدخاله باستمرار، عندئذ يعقب ذلك التهاب مزمن chronic، مع إمكان تدمير النسيج، وفقد وظيفته تماماً.

مراجع مختارة

- Gallagher, R.B. (ed.) (1991) "A special issue : The biology of complement." *Immunology , Today* 12:291-342.
- Morhenn, V.B. (1988). "Keratinocyte proliferation in wound healing and skin disease." *Immunology Today*, 9 : 104 - 107.
- Muller - Eberhard, H. J. (1988). "Molecular organisation and fuction of the complement system." *Annual Review of Biochemistry*, 57: 321 - 347.
- Muller - Eberhard, H. J. (ed.) (1989). "Innate immunity". *Current Opinion in Immunology*, 2:3 - 68.
- Rotrosen, D., Gallin, J. (1987), "Disorders of phagocyte function". *Annual Review of Immunology*, 5 : 127 - 150
- Silverstein, S., Unkeless, J. (eds.) (1991). "Innate immunity." *Current Opinion in Immunology*, 3:47-104
- Trinchieri, G., (1989). "Biology of natural killer cells." *Advances in Immunology*

الفصل الثامن

مولدات المضادات والتعرف إلى مولد الضد

Antigens and Antigen Recognition

■ مولدات المضادات • الصفات العامة لمولدات المضادات • محددات مولد الضد • نوعية مولد الضد • الجلوبيولينات المناعية • تركيب الجسم المضاد • الجلوبيولين المناعي ج • الجلوبيولين المناعي ا • الجلوبيولين المناعي م • الجلوبيولين المناعي د • الجلوبيولين المناعي هـ • الارتباط بالأنتيجين • تنوع الجسم للمضاد • جينات المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة • الجلوبيولينات المناعية المفردة والموجودة بالفشاء • وظيفة الجسم المضاد • العلامات الوراثية على الأجسام المضادة • التعرف إلى الأنتيجين • مستقبل خلية ب • مستقبل خلية ت • معقد التوافق النسيجي الأعظم • تركيب أنتيجين التوافق النسيجي الأعظم وتوزيعه • تنظيم الجين • الوظيفة • مراجع مختارة .

مولدات المضادات Antigens (الأنتيجينات)

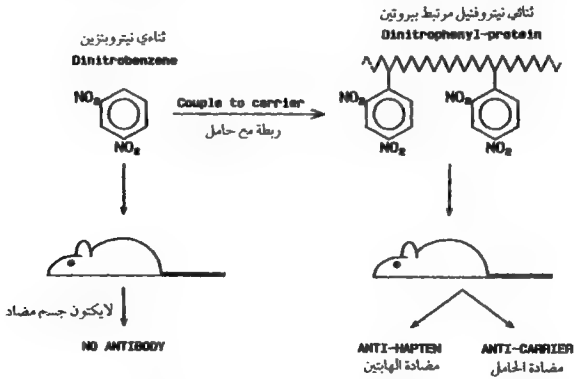
يعرف مولد المضاد تاريخيًا على أنه : أي مادة قادرة على إثارة الأنسجة اللمفية لأي حيوان ، لتستجيب بتوليد تفاعل مناعي نوعي موجه ضد العامل المستحث ، وليس لأية مواد لاتربطها به علاقة . ويمكن أن تعمل التركيبات المعقدة ، مثل البكتيريا والفيروسات ، وكذلك الجزيئات المفردة ، كمولدات الضد ، ولكن لاتكون الاستجابة

لكل كامل التركيب، ولكن لمجموعات كيميائية فردية، تلك التي يكون لها شكل ثلاثي البعد. وتعتبر الاستجابة النوعية لهذه **المحددات مولدة الضد antigenic determinants** أو **التكوينات الفوقية epitopes** صفة مهمة للاستجابات المناعية. فقد يستجيب الكائن مع بعض مولدات الضد، لبعض فقط من محددات مولد الضد الموجودة على جزء صغير من الحزيمات، والتي تصنع المادة الغريبة. ومادام هذا التفاعل يولد جزيئات وخلايا من شأنها أن تحمي العائل، فإن الاستجابة المناعية، لا بد وأن تكون فعالة. ويتخذ شكل تفاعل الحيوان عند التقائه بمولد الضد، والمسمى **الاستجابة المناعية المكتسبة acquired dimmune response** شكلين: (١) **استجابة الجسم المضاد السائلة، أو الدوارة humoral or circulating antibody response** و (٢) **الاستجابة الوسيطة بالخلايا - cell mediated response** وتأتي معظم المعلومات المتاحة عن الاستجابة المناعية من دراسات، عن تفاعل الجسم المضاد الدوار مع مولد المضاد. وسوف يتفاعل فقط أي جسم مضاد موجه ضد تكوين فوقى لجزيء معين فقط مع هذا المحدد، أو أية تركيبات أخرى شديدة الشبه. وحتى إن أي تغيرات كيميائية طفيفة في التكوين الفوقي، لا بد وأن تقلل بدرجة ملحوظة قدرة الجسم المضاد الأصلي على التفاعل مع المادة المتغيرة.

ويرتبط الجسم المضاد مباشرة بالتركييب الموجودة على سطح مولد المضاد الذي يكون له شكل ثلاثي البعد مكملاً لموضع الارتباط مع الجسم المضاد. وتتوجه أيضاً التفاعلات الوسيطة بالخلايا ضد مواضع في مولدات المضادات. وتمتلك أهم الخلايا الفعالة في هذا النوع من الاستجابة، خلايا-ت الليمفاوية، مستقبلاً (يعرف بمستقبل خلية-ت) والذي سوف يرتبط بشكل مكمل يتولد عن مولد المضاد. وتستحث خلايا ت بقطع من مادة غريبة لها بواسطة الجزيئات الموجودة على خلايا العائل. ويتعرف مستقبل خلية-ت على كل من قطعة مولد المضاد وتركيب-الذات المرتبط به. لهذا، تتعرف الخلايا الليمفاوية على القطع الصغيرة من المادة الغريبة المرتبطة بجزيئات سطح خلية العائل.

ويشير مصطلح مولد المضاد (الأنتيجين)، إما إلى المواد التي تعمل كمحفزات **stimulants** للاستجابة المناعية، أو إلى المواد المتفاعلة مع جسم مضاد سابق التكوين، لكنه يستخدم فضفاضاً بواسطة علماء المناعة. وقد جرى عملياً استخدام تقسيم وظيفي

لمولد المضاد إلى : (١) المواد التي تكون لها القدرة على توليد استجابة مناعية بذاتها، وهذه تسمى مولدات مناعية immunogens و (٢) والجزيئات التي يمكنها أن تتفاعل مع الأجسام المضادة ولكنها غير قادرة على استحثاث إنتاجها مباشرة. وعادة تكون الأخيرة مواد كيميائية ذات وزن جزيئي منخفض. ويطلق عليها مصطلح هابتينات haptens، والتي يمكنها أن تتفاعل مع الأجسام المضادة سابقة التكوين، ولكنها يمكن أن تصبح مولدة مناعية فقط عندما تتصل بجزيئات كبيرة، يطلق عليها حاملات carriers (الشكل رقم ١، ٣). ويكون الهابتين تكويناً فوقياً على جزيء الحامل، والذي يتعرف إليه ب



شكل رقم (١، ٣). الهابتين والحامل. ثنائي نيترو فينيل يعتبر بذاته هابتين، بمعنى أنه سوف لا يستحث إنتاج جسم مضاد. وعند ربط هذه المجموعة الكيميائية إلى جزيء أكبر، الحامل، فإن الأجسام المضادة سوف تنتج والتي تتفاعل مع الهابتين. وعلاوة على ذلك، فإن الأجسام المضادة سوف تنتج لمحددات الحامل، حيث إن البروتين الأكبر يعد مولدًا مناعياً بذاته.

بواسطة الجهاز المناعي، ويستحث تكوين جسم مضاد. وبكلمات أخرى، فإن قدرة المجموعات الكيميائية على أن تتفاعل مع الجسم المضاد، ليست كافية على استحثاث استجابة مناعية. وكما سنرى فيما بعد، عند مناقشة المواضيع على الجزيئات التي يُتعرّف

إليها بالجسم المضاد، فإن كل مولدات المضادات، يمكن اعتبارها على أنها مكونة من هابتينات، بمعنى أن الأجزاء التي تتفاعل فعلا مع الجلوبيولين المناعي، أو مع التراكيب الكبيرة للحامل.

الصفات العامة لمولدات المضادات

General Properties of Antigens

إن المادة التي يمكنها أن تعمل كمولد للضد في واحد من أنواع الحيوان، قد لا تفعل ذلك في آخر، لأنها ممثلة في أنسجة، أو سوائل النوع الثاني. وهذا يبين ضرورة أن يكون مولد المضاد مادة غريبة، حتى يظهر استجابة مناعية. فمثلاً، زلال البيض مولد مضاد ممتاز في الأرانب، إلا أنه يفشل في استحثاث استجابة الجسم المضاد عند الدواجن. وكلما كانت المادة أكثر غرابة، بتباعدها التطوري، فإنه من المرجح أن تكون هذه المادة لنوع معين مولداً للضد قوياً.

ومن المعروف جيداً أن حاجة أي مادة، لكي تكون مولدة للضد بذاتها، ودون الحاجة أن تتصل بجزيء حامل، هو أنه يجب أن يكون لها وزن جزيئي أكثر من ٥٠٠٠. وأنه، مع ذلك، فيمكن أن تستحث استجابة مناعية لمواد ذات وزن جزيئي أقل، فمثلاً يمكن أن يستحث جلوكاجون glucagon (وزن جزيئي ٣٨٠٠) إنتاج الجسم المضاد لكن فقط عند توافر ظروف خاصة مثل استخدام معزز adjuvant (الفصل الرابع) والذي يعطى مؤثراً إضافياً للجهاز المناعي. وتعتبر البروتينات الكبيرة جداً، مثل صبغة هيموسيانين التنفسية في القشريات، مولدات ضد قوية جداً، وقد استخدمت باتساع في المناعة التجريبية. وتباين عديدات السكر في قدرتها كمولدات للضد، فمثلاً يعتبر دكستران dextran ذو الوزن الجزيئي ٦٠٠٠٠٠ مولداً للضد جيداً، على حين أن الدكستران الذي وزنه الجزيئي ١٠٠٠٠٠ ليس كذلك. هذا على الرغم من أن هاتين المادتين مصنوعتان من وحدات بنائية متطابقة، ولا تختلف من حيث اعتبار محدد مولد الضد.

ويظهر أن بعض المواد الكيميائية منخفضة الوزن الجزيئي، تعارض لزوم أن يكون مولد الضد لا بد وأن يكون كبيراً. ومن بين هذه يوجد كلوريد البيريل picrylchloride،

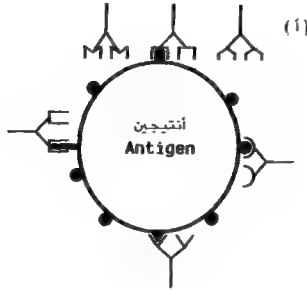
والفورمالدهيد formaldehyde والأدوية مثل الأسبرين والبنسيلين والسلفوناميدات . وتعد هذه المواد قوية في توليد الضد ، خاصة إذا طبقت على الجلد . ويبدو أن سبب ذلك يرجع إلى أن هذه المواد تكون معقدات بواسطة روابط تساهمية مع بروتينات الأنسجة . ويكون معقد هذه المواد ، الذي يعمل كهاتين ، مع بروتين النسيج ، الذي يعمل كحامل ، مولدًا للضد كاملاً . ولهذه الظاهرة مدلولات مهمة في كشف أنواع معينة من فرط الحساسية (الفصل التاسع) .

مولدات مولد الضد Antigenic Determinants

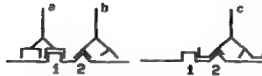
لا يتعرف الجهاز المناعي إلى العامل المعدى أو الجزئي الغريب ككل ، ولكن يتفاعل بمساحات مميزة تركيبياً - هي المحددات مولدة الضد ، أو التراكيب الفوقية . ومن ثم فإن التعرض لأي كائن دقيق ، لا بد وأن يولد استجابة مناعية ضد العديد من مختلف التراكيب الفوقية (الشكل رقم ٢ ، ٣) . وسوف يحتوي المصل المضاد على مختلف الأجسام المضادة المتفاعلة مع كل محدد . وسوف يؤكد هذا على أن أي فرد سوف يكون محمياً من الكائن الدقيق بإنتاج استجابة على الأقل ، لما يمكن من المحددات . فإذا تفاعل العائل مع الكائن ككل ، عندئذ ستكون عاقبته الوخيمة أن يفشل ضد هذا الموقع الواحد ، بمعنى أنه سوف يكون غير قادر على إزالة الكائن الممرض . وقد تتفاعل أجسام مضادة معينة مع تكوين فوقى مكون من مجموعات كيميائية ، والتي يمكن أن تكون جزءاً من مكونين فوقيين آخرين يُتعرَّف إليهما بأجسام مضادة مختلفة (الشكل رقم ٢ ، ٣ ب) .

وتتضمن الاستجابة لمولد المضاد تفاعل مكونات الجهاز المناعي ، الأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية ، مع التكوينات الفوقية لمولد المضاد . وللخلايا الليمفاوية مستقبلات على سطحها والتي تعمل كوحداث تُعرَّف - ويعمل الجلوبولين المناعي المرتبط بسطح الخلايا الليمفاوية ب كمستقبلات وعلى خلايا الليمفاوية تكون وحدة التعرف هي مستقبل خلية - ت . ويتحكم في التفاعل بين الجسم المضاد (أو المستقبل - المرتبط بالخلية) ومولد المضاد تكاملية سحابة الإلكترون المحيطة بالمحددات . ويحدد التشكيل الكلي للإلكترونات الخارجية ، وليست الطبيعة الكيميائية للمجموعات المكونة ، شكل

التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه paratope المكمل (جزء من الجسم المضاد، أو مستقبل خلية ت والذي يتفاعل مع التكوين الفوقي). ولا يوجد سبب يوضح لماذا لا يتطابق الشكل المتولد من السحابات الإلكترونية المحيطة بمجموعة من الحموض



(ب)



شكل رقم (٢، ٣). تركيب مولدات المضادات. (١) مادة غريبة، مولد الفصد، سوف يحتوى على تراكيب مبرقة، تتكون من مكوناتها الكيميائية، التي يمكن أن تستحث استجابة مناعية. وسوف تكون أجسام مضادة، بشكل مكمل، يمكنها أن ترتبط نوعياً مع هذه التراكيب الفوقية على مولد الفصد. ويمكن أن تكون بعض التراكيب الفوقية فريدة، لكن بعضها سوف تكون ممثلة كنسخ متعددة. وسوف تستحث تراكيب فوقية معينة - إنتاج مختلف الأجسام المضادة، تلك الثلاث الميئة عند القمة، والتي ترتبط بقوى مختلفة معتمدة على سهولة التطابق. (ب) ثنائ من التراكيب الفوقية (١، ٢) على مولد للفصد تستحث تكوين ثلاثة أجسام مضادة (أ، ب، ج). ويرتبط الجسم المضاد أنواعاً مع التركيب الفوقي ١ والجسم المضاد ب مع التركيب الفوقي ٢. ويتعرف الجسم المضاد ج إلى التركيب الفوقي المكون من تكوينات التركيب الفوقي ١، ٢. - حيث إن الجسم المضاد ج يتفاعل مع تلك التراكيب المتراكبة، فإنه سوف يتنافس مع الأجسام المضادة أ، ب على الارتباط.

الأمينية، لتلك التي تحيط بجزء من الدهن، أو عديد التسكر. وكلما كان التطابق جيدا بين التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه، كانت الروابط غير التساهمية أقوى وبالتالي ذات ميل أعلى للتفاعل.

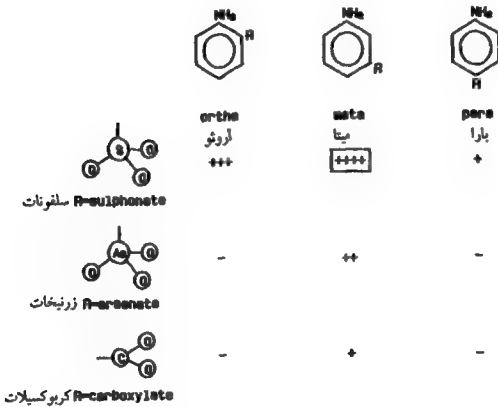
ويجب أن تكون المحددات لمولد الضد ذات تضاريس سطحية topographical بمعنى، تتكون من تراكيب على سطح الجزيئات، أو الخلايا وأنه يمكن تشييدها بطريقتين. وقد تكون محتواة ضمن قطعة مفردة من تنابع ابتدائي، أو مجموعة من مجموعات كيميائية متباعدة في التنابع الابتدائي ولكنها التقت معا على سطح الجزيء المطوي في تشكيله الطبيعي. وتعرف الأولى بأنها **التكوينات الفوقية التابعة sequential** وأن تلك التي تتكون من مجموعات متباعدة، تسمى **تكوينات فوقية تشكيلية conformational**.

وقد درس جل وبيناسيراف Gell and Benacerraf الاستجابة المناعية لمولدات الضد البروتينية. وكانت الأجسام المضادة الناتجة نوعية لشكل مولد المضاد المستخدم في التحصين (الطبيعي native عكسه vs الخارج عن الطبيعة denatured). وتفاعل الأجسام المضادة المتكونة ضد مولد المضاد الطبيعي مع المولد الطبيعي فقط بينما ترتبط فقط الأجسام المضادة الناتجة عن التحصين بمولد المضاد الخارج عن الطبيعة. . . ومع ذلك، يمكن أن تظهر الاستجابات الوسيطة بالخلايا متطابقة النوعيات مع كليهما. ومن ثم فإن تراكيب مولد المضاد التي تُرى بالجسم المضاد تعتمد على التشكيل الرابعي tertiary configuration للمولد المناعي immunogen (تشكيلي conformational)، على حين أن التكوينات الفوقية التي تُرى بخلايا - ت تُعرف بالتركيب الابتدائي (تتابعة sequential).

نوعية مولد الضد Antigenic Specificity

تعتمد غربة foreignness أية مادة بالنسبة للحيوان على وجود مجموعات كيميائية، لا توجد عادة في جسم الحيوان. فعلى سبيل المثال، يمكن أن يقدم حمض الزرنينخ arsenic acid كيميائيا إلى جزيء بروتين، كهابتين hapten، فيعمل كمحدد أنتيجيني نوعي للجزيء. وقد مكّن هذا النوع المعروف من المحدد كارل لاندشتاينير Karl Landsteiner مبكرا من هذا القرن، أن يدرس النوعية الأنتيجينية في تفصيل دقيق. وقد

تمكّن بتحويل كيميائي قليل للمحدد الأنثيبي من بيان كيف، أن التوافق كان حرجا ودقيقا بين الجسم المضاد والمحدد الأنثيبي (الشكل رقم ٣, ٣). لذا، فإن أي تغيير ولو طفيف مثل الإحلال في حلقة البنزين لمجموعة سلفونات SO_3H بمجموعة كربوكسيل COOH أو مجموعة زونيخات AsO_3H_2 كانت كافية للتأثير بشدة في قدرة المحدد على التفاعل مع الجسم المضاد للهاتين الأصلي.



شكل رقم (٣, ٣). تأثير التغيرات في المجموعات الكيميائية على التعرف إلى الجسم المضاد.

يؤثر التباين في موضع وطبيعة البدائل الكيميائية للهاتين على قوة الارتباط للمصل المضاد antiserum المرفوع ضد ميتا أمينو سلفونات m -aminosulphonate. تتفاعل الأجسام المضادة أكثر قوة مع مولد المضاد للحصن (موضح بالمستطيل)، بمعنى: مجموعة السلفونات في الموضع ميتا، لكنها سوف تعطي تفاعلا متقاطعا - cross reaction مع السلفونات في وضع أورثو. ولا تزال تحدث تفاعلات أضعف مع البدائل من مجموعات الزونيخات arsenate والكربوكسيلات carboxylate . وعلى هذا، يعتبر الشكل الكلي للتكوينات الفوقية مهما كأهمية المجموعات الكيميائية المفردة.

قوة الارتباط : + أكثر ، = ارتباط أقوى ، - لا يوجد ارتباط .

وتوجد أمثلة أخرى عديدة عززت دراسات لاندشتاينر التقليدية ، متضمنة التجارب على السكريات المربوطة بالبروتينات . وقد وجد أن للأصصال المضادة ، المتجة بالحيوانات المحصنة ، القدرة على التمييز بين الجلوكوز والجالاكتوز اللذين يختلفان فقط في الهيدروجين (H) والهيدروكسيل (OH) وهما يتبادلان داخلياً على ذرة كربون واحدة .

وتعتمد قدرة الجسم المضاد (أو مستقبلات خلايا - ت) لتكوين تفاعل عالي الارتباط مع مولد المضاد على القوى الداخلية للجزيء والتي تعمل بقوة فقط ، عندما يأتي الجزيئان معاً بطريقة دقيقة جداً . وكلما كان التطابق أفضل كان الارتباط أقوى . وقد يمكن لجزيء الجسم المضاد الموجه ضد محدد أنتيجيني ذي شكل معين أن يتفاعل مع آخر مشابه ، ولكن مُحَدَّدة ليس متطابقاً تماماً ، كما هو مبين في الشكل رقم (٤ ، ٣ أ) . ويحدث مثل هذا التفاعل المتصالب ، لكن قوة الرابطة بين الجزيئين سوف تتضاءل في حالة التطابق الأقل للمحدد .

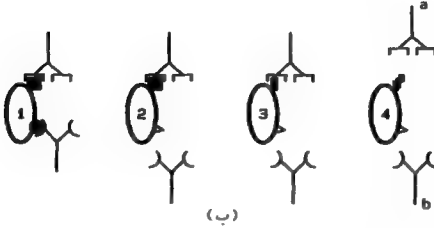
وينشأ مصدر عام للتشوش ، فيما يتعلق بنوعية الأجسام المضادة ، عندما يوجد جسم مضاد ضد مولد معين ، وتكون له القدرة على الارتباط مع مولد مضاد ، يبدو ظاهرياً لا علاقة له به . فمثلاً ، يبدو من المحتمل أن يتفاعل جسم مضاد ، يرتبط بمحدد من الجلوكوز في مولد مضاد X جلوكوز مع مجموعة جلوكوز في مولد مضاد Y - جلوكوز ، مع التأكيد على أن المحددين يتساويان في إتاحتهم . ولا يمكن اعتبار أن الجسم المضاد الموجه ضد محدد الجلوكوز غير نوعي ، لكنه ببساطة متفاعل مع محدد كيميائي ، التكوين الفوقي ، في جزيء مولد الضد الآخر (ارجع إلى الشكل رقم ٤ ، ٣ ب) .

من خبرة المعمل في التفاعل - المتصالب (المتقاطع) ، فإنه يوجد غالباً بين أمصال مضادة لمولدات الضد البكتيرية المعينة ، ومولدات الضد الموجودة على خلايا الدم الحمراء . وتعرف مثل مولدات الضد المتشاركة بهذه الطريقة ، إنها **مولدات الضد المتباينة heterophile antigens** . وسوف تتفاعل الأجسام المضادة لمثل مولدات الضد تلك تصالياً مع الخلايا ، أو السوائل لأنواع مختلفة من الحيوان ومع الأحياء الدقيقة المختلفة . ومن

غير المعروف المحددات الكيميائية المسؤولة عن تصالبية التفاعل ، ولكنه يفترض أنها تكون مشابهة ، أو أنها مجموعات متطابقة ، ومن المحتمل أن تكون عديدات تسكر مخاطية ، أو دهوناً في طبيعتها ، والتي تكون موجودة في جزيئات ، هي عبارة عن



(١)



(ب)

شكل رقم (٤، ٣). النوعية والتفاعلات المتصالبة (أ) يكون لنفس الجسم المضاد القدرة على الارتباط مع نوعين متميزين من التكوينات الفوقية (١ و ٢). وقد أنتج الجسم المضاد كاستجابة لمولد مضاد الذي احتوى على التكوين الفوقي ١ لكن الجسم المضاد سوف يرتبط أيضاً مع التكوين الفوقي ٢ (وبالتالي مع مولد المضاد الذي يوجد عليه). وسوف تعتمد قوة الارتباط على أى مدى يتطابق التكوين الفوقي الشبيه وعلى مجموع قوى الجذب ودرجات التنافر. ويكون أحسن تطابق وجلب أغلب ١ ، لذا يعطى التفاعل الأقوى بمعنى : علاقة أعلى . (ب) مولد المضاد الأصلي ١ ، استحث تكوين مصبل مضاد محتوي على أجسام مضادة أ ، ب وسوف يتفاعل تصالبياً هذا المصل المضاد مع مولد المضاد ٢ لأنه يشارك في تكوين فوقي (■) مع مولد مضاد ١ . وللمولد المضاد ٣ تكوين فوقي مشابه ولا يتطابق مع نفس التكوين الفوقي لمولد المضاد ١ ، لذا فإنه يوجد أيضاً تفاعل متصالب بين المصل المضاد ومولد المضاد ٣ . لا يوجد أي تشابه تركيبى بين مولد المضاد ٤ ومولد المضاد ١ لذا فإن مولد المضاد ٤ لا يتفاعل مع المصل المضاد . سوف يتفاعل المصل المضاد أكثر قوة مع ١ و ٢ ، وليس مع ٤ .

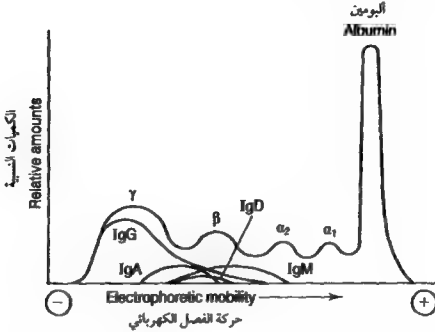
جزء من تركيب الخلايا . وأشهر نوع معروف لمولدات الضد المتباينة ، هو مولد ضد فورسمان Forssman antigen الذي يوجد على الخلايا الحمراء ، للعديد من الأنواع وأيضاً كما هو موجود أيضاً في البكتيريا : مثل نيموكوكساي Pneumococci والسالمونيلا Samonella . ويوجد أنتيجين متباين آخر في إيشيريشيا كولاي Escherichia coli وخلايا الدم الحمراء للإنسان من الأفراد ذوى مجموعة الدم ب . ومن المحتمل أن تكون تصالبية التفاعل مسؤولة عن توليد الأجسام المضادة الموجودة ، لدى أفراد مجموعة دم مختلفة . وتعرف هذه الأجسام المضادة بـ **الملزقات الدموية المتشابهة (المتناظرة) isohaemagglutinins** لأن لها القدرة على الارتباط بخلايا الدم الحمراء وتجميعها سوياً ، بمعنى أنها تسبب تلزنا agglutination (الفصل السادس) .

الجلوبيولينات المناعية Immunoglobulins

نحو نهاية القرن التاسع عشر ، وجد ثون بهرنج و كيتاساتسو Von Behring and Kitasato أن مصل دم حيوان محصن جيداً يحتوي على مواد معادلة نوعية ومضادات سموم . وكان هذا أول بيان عن نشاط ما يعرف الآن **بالأجسام المضادة antibodies** أو **الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins** . والأجسام المضادة عبارة عن بروتينات سكرية glycoproteins من شأنها أن ترتبط بمولد الضد (الأنتيجين) الذي استحث تكوينها . وهي تنتج عندما تقدم جزيئات مولدة للمناعة للجهاز الليمفي للعائل ، والتي توجد في سوائل مصل الجسم ، وتلك التي ترتبط بسطح أنواع خلايا معينة . وتبادل مصطلحات الجسم المضاد والجلوبيولين المناعي المعني .

إن السائل الذي يُجمع من الدم بعد أن يُسمح له بالتجلط ، يعرف باسم **مصل serum** . وهو ما يحتوي على عدد من الجزيئات ، وليس على خلايا أو عوامل تجلط . وإذا حُضر المصل من حيوان عُرض لمولد مضاد ، فإنه يسمى مصلاً مضاداً antiserum . حيث إنه سيحتوي على الأجسام المضادة ، التي تتفاعل مع مولد المضاد المستحث لها . وعند فصل مكونات المصل بالفصل الكهربائي نتيجة لاختلافات في شحنتها ، فإنه يمكن بعدئذ أن يرى تباين الجلوبيولينات المناعية ، بمعنى أنها تظهر كحزم عريضة (الشكل رقم ٥ ، ٣) وتفصل هذه التقنية مكونات المصل إلى أجزاء مختلفة ، حيث توجد معظم

جزيئات الجسم المضاد خلال جزء جلوبيولين جاما globulin. gamma الذي يطلق عليه أحيانا جلوبيولينات جاما .



شكل رقم (٥، ٣). فصل بروتينات المصل بالفصل الكهربائي، توضع بروتينات المصل على دعامة صلبة وتفصل تبعاً لشحنتها في مجال كهربائي. وهذه تقسم على أساس حركتها إلى (ألفا - ١، ٢ و ألفا - ٢، ٣) وجاما (٤) وبيتا (٥). وبين الجلوبيولين المناعي جى IgG أعظم تباين في الشحنة. وللجلوبيولين المناعي إى IgE حركة نسبة مشابهة للجلوبيولين المناعي دى IgD لذا فإنه لا يميز بسبب مستواه المنخفض في المصل العادي.

توجد خمسة أقسام classes محددة، أو أنواع متناظرة Isotypes من الجلوبيولينات المناعية والمسماة IgG (آي . جي . جي)، IgA (آي جى إيه)، IgM (آي جي إم)، IgD (آي جي دي) و IgE (آي جي إي). وهي مختلفة بعضها عن بعض بعضاً في الحجم والشحنة ومحتوى الكربوهيدرات، وبالطبع تكوين الحموض الأمينية (الجدول رقم ١، ٣). ويوجد بين أقسام معينة تحت أقسام subclasses، والتي تظهر اختلافات طفيفة في التركيب والوظيفة عن أفراد القسم الأخرى. ويمكن فصل هذه الأقسام، وتحت الأقسام بعضها عن بعض مصلياً serologically، بمعنى استخدام الجسم المضاد، فإذا حقنت في النوع المضبوط، فإنها سوف تستحث تكوين أجسام مضادة، والتي يمكن استخدامها للتمييز بين الأنواع المتناظرة isotypes.

جدول رقم (١، ٣). الخواص الطبيعية الكيميائية للجلوبولينات المناعية للإنسان. ويحدد النوع المصلي بنوع السلسلة الثقيلة الموجودة. وتتحكم السلسلة الثقيلة أيضا في الصفات المختلفة المشاهدة، ويؤدي التباين داخل القسم لظهور تحت أقسام.

النوع المناظر للجلوبولين المناعي

الصفة	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM*
متوسط تركيز المصل (مجم/١٠٠ مل) +	٣٠٠	٥	٠,٠٠٥	١٤٠٠	١٥٠
الوزن الجزيئي (كيلو دالتون)	١٦٠	١٨٤	١٨٨	١٦٠	٩٧٠
الكربوهيدرات (%)	١١-٧	١٤-٩	١٢	٣-٢	١٢
نصف عمر الحياة (أيام)	٦	٣	٢	٢١	٥
السلسلة الثقيلة	الفا (α)	دلتا (δ)	واي (ε)	جاما (γ)	ميو (μ)

* النتائج عن IgM كخماسي الجزيئات pentamer.

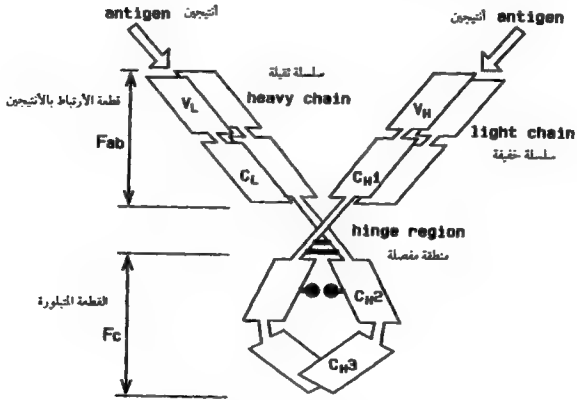
+ ديسيلتر (dl) = ١٠٠ مل.

ويوجد أيضا IgA في الإفرازات في شكل ثنائي الجزيئات dimer مرتبطا مع بروتين يعرف بالكون الإفرازي secretory component.

تركيب الجسم المضاد Antibody Structure

لكل جزيئات الجسم المضاد نفس التركيب الأساسي رباعي السلسلة، المكون من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين (الشكل رقم ٦، ٣). والسلسلتان الخفيفتان light chains (الوزن الجزيئي ٢٥٠٠٠) هما أحاد نوعين، يطلق عليهما كابا Kappa (K) ولامدا Lambda (λ) ويوجد منهما نوع واحد في الجسم المضاد. وتباين السلاسل الثقيلة heavy chains في الوزن الجزيئي من ٥٠ إلى ٧٥ كيلو دالتون daltons وهذه السلاسل هي التي تحدد الأنواع المتناظرة. وتُسمى السلاسل معًا بقناطر من ثنائي الكبريتيد disulphide والتفاعلات غير التساهمية.

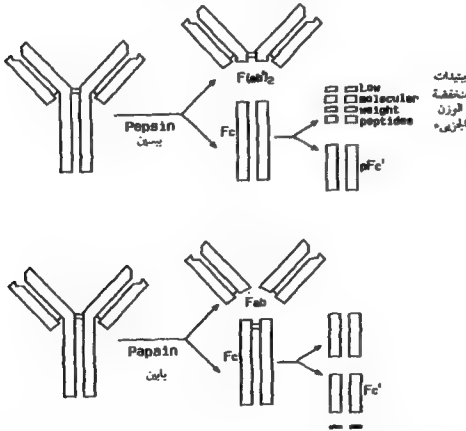
المتولد عن ارتباط التراكيب الرئيسية V_L و V_H شكل موقع ارتباط الأنتيجين antigen binding site أو التكوين الفوقي الشبيه Paratope. وحيث إن كلا من السلسلتين الخفيفتين والثقيلتين متطابقتان، فإن كل وحدة جسم مضاد، لابد وأن تحتوي على تكوينين



شكل رقم (٧، ٣). التكوينات السائلة للجلوبيولين المناعي immunoglobulin domains تتطوي سلاسل الجلوبيولين المناعي الأساسية في تكوينات سائلة كروية. وتثبت كل التكوينات السائلة بروابط بين السلاسل من ثنائي الكبريتيد. كما توجد أيضاً روابط بين السلاسل من ثنائي الكبريتيد بين السلاسل الخفيفة والثقيلة، وبين السلسلتين الثقيلتين (الأخيرة مبنية بالقضبان السوداء). ويتباين عدد روابط ثنائي الكبريتيد باختلاف الأقسام ونحت الأقسام. فمثلاً، يحتوي IgG على ١٤ رابطة ثنائي الكبريتيد على الأقل تربط السلاسل الثقيلة، ومن ثم فإن له منطقة مفصلة طويلة للغاية. وتمسك تفاعلات أخرى غير تساهمية التكوينات السائلة المتكافئة في السلاسل الخفيفة والثقيلة معاً. ويعتقد أن الوضع الوثيق للتكوينات السائلة C_H3 والتباين بين التكوينات السائلة C_H2 ذو أهمية في السماح، لأن تفاعل السلاسل مع بعضها بعضاً. وتعتبر الكربوهيدرات (-) الموجودة في التكوين السائد C_H2 ضرورية للتوظيف المضبوط للجسم المضاد. ويبدو أنه يعمل بحفظ التكوينات السائلة متباعدة ومن ثم يسمح للآخرى أن تتفاعل بدقة. ويشير السهم إلى حيث يرتبط الأنتيجين.

فوقين شبيهين متطابقين، يقعان عند نهاية الطرف الأميني للجزيء، والتي تعرف إلى الأنتيجين. وسوف تكون النهاية الكربوكسيلية من الجسم المضاد هي نفسها لكل أفراد القسم، أو تحت القسم، وهي تدخل في النشاطات الأحيائية للجزيء.

وتحتوي المساحة من السلاسل الثقيلة بين التكوينين السائدين C_{H1} ، C_{H2} على عدد متباين من روابط ثنائي الكبريتيد بين السلسلتين، والتي تعرف بمنطقة المفصلة **hinge region**. وتقلق عدد من الإنزيمات الجلوبيولين المناعي عند نقط محددة، لتولد قطعاً بيتيدية مختلفة (الشكل رقم ٨، ٣). وقد استخدمت هذه في دراسة تركيب ووظيفة

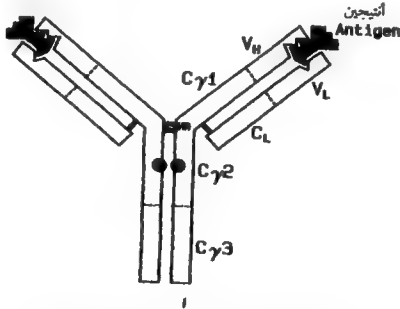


شكل رقم (٨، ٣). هضم الجلوبيولين المناعي ج بإنزيم السين والباين. يشطر البيسين السلسلة الثقيلة عند جانب الطرف الكربوكسيلي لروابط ثنائية الكبريتيد لمنطقة المفصلة. ويولد هذا قطعة كبيرة هي $F(ab)_2$ ، المحتوية على تكوينين شبيهين وعدد صغير من البيبتات، متضمنة قطعة بروتين القطعة المتبلورة pFc' . وتشق المعاملة بإنزيم البايين السلسلة الثقيلة على جانب الطرف الأميني من روابط ثنائية الكبريتيد داخلية السلسلة في منطقة المفصلة. ويتج هذا قلعمتين متماثلتين Fab (يربط الأنتيجين وقطعة Fc المتبلورة). ويعطي التأثير الثانوي على Fc' قطعة إضافية من Fc' .

الجلوبيولينات المناعية ، ولتوليد كواشف مفيدة . ويكون موضع فلق إنزيم البيسين هو الجانب الكربوكسيلي من المفصلة . ويولد هذا قطعة $F(ab')_2$ ، وتحتوي على تكوينين فوقيين شبيهين مربوطين عند المفصلة ، وعدد من الببتيدات الصغيرة من جزء القطعة المتبلورة Fc . ويفلق إنزيم البابين papain الجزئيء عند منقطة المفصلة ، ليولد قطعتين متطابقتين من Fab ، كلاهما تحتوي على تكوين فوقي شبيه وقطعة مفردة من Fc .

الجلوبيولين المناعي ج IgG

هذا هو الجلوبيولين المناعي الرئيسي في المصل ويكون حتى ٧٥٪ من كل الجلوبيولينات المناعية بالمصل وله وزن جزيئي قدره ١٥٠٠٠٠ دالتون لدى الإنسان . ويتكون الجزئيء من وحدة أساسية مفردة ، وتكون سلاسله الثقيلة من نوع جاما (٧) (الشكل رقم ٩، ٣) . وقد وجدت أربعة تحت أقسام لدى الإنسان : IgG_1 ، IgG_2 ، IgG_3 ، IgG_4 .

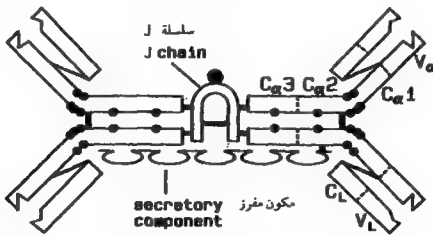


شكل رقم (٩، ٣) . تركيب الجلوبيولين المناعي ج IgG . نموذج مبسط لـ IgG ، ويبين التكوينات الأساسية المختلفة للسلاسل الخفيفة والثقيلة . ويكون ارتباط التكوينات الأساسية V_H ، V_L موضع ارتباط الانتيجين الذي يتطلب فيه التكوين الفوقي المكمل . وموضع الكربوهيدرات مبين بالدوائر السوداء وأشير لروابط ثنائي الكبريتيد التي تربط السلاسل بالقضبان السوداء ويوجد في كل جزئيات IgG منطقة (HR) بين التكوينين الأساسيين $C_{\gamma 1}$ و $C_{\gamma 2}$.

IgG١، والتي تختلف في تركيزها النسي وتكوين الحموض الأمينية وعدد وموضع الروابط ثنائية الكبريتيد داخل السلسلة وفي الوظيفة الأحيائية. و IgG هو الجسم المضاد الرئيسي للاستجابة الثانوية (انظر الفصل الرابع) ويوجد في كل من المصل وسوائل النسيج.

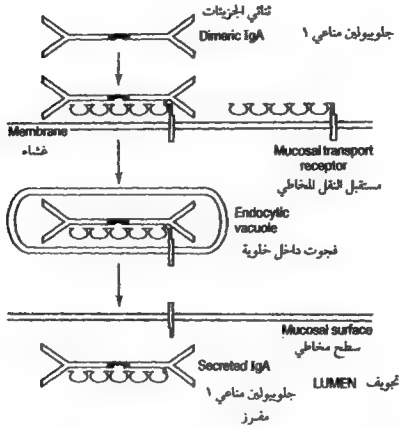
الجلوبيولين المناعي أ IgA

يوجد أغلب IgA في المصل على صورة جزيئات مفردة monomer لكنه يوجد أغلبه في العديد من الثدييات، في صورة جزيئات ثنائية dimer. وتمسك ثنائية الجزيئات معا بواسطة سلسلة جيه J التي تنتج بواسطة خلايا البلازما، المنتجة للجسم المضاد. و IgA هو القسم السائد للجسم المضاد في الإفرازات المخاطية مثل اللعاب، والدموع، والسرسوب colostrum والإفرازات التنفسية والمعدمية والبولتناسلية. ويكون دائما هذا الـ IgA المفرز (sIgA) في شكل ثنائي الجزيئات ويتكون من وحدتين أساسيتين كلاهما رباعية السلاسل (من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ألفا α ثقيلتين)، وسلسلة J ومكون إفرازي secretory component (الشكل رقم ١٠، ٣). ويعد



شكل رقم (١٠، ٣). تركيب IgA المفرز. يتصل في الشكل ثنائي الجزيئات، جزءان من IgA يرتبطان معا بسلسلة J. ويمسك المكون المفرز في موضعه بتفاعلات غير مساهمة ويربط ثنائي الكبريتيد (القضيب الأسود) إلى التركيب السائد Ca2. كما تربط أيضاً روابط ثنائي الكبريتيد السلسلة الخفيفة بالسلسلة الثقيلة، وتمسك السلسلتين الثقيلتين معا وتربط لـ سلسلة J إلى جزئي IgA المفردين. وتوضح مواضع جزيئات الكريوهيلات بالدوائر السوداء.

المكون الإفرازي جزءاً من الجزيء والذي ينقل الجزيء الشائبي المتج بخلية البلازما تحت المخاطية إلى السطح المخاطي (الشكل رقم ١١، ٣). وهو لا يسهل فقط العبور خلال الخلايا الطلائية، ولكنه يحمي أيضاً الجزيء المفرز من هضم الإنزيمات محللة البروتين. ويوجد تحت قسمين من IgA هما IgA₁، IgA₂.

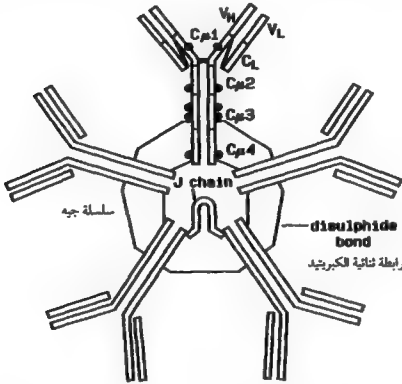


شكل رقم (١١، ٣). نقل IgA المفرز. تنتج الخلايا المخاطية مستقبلاً (يعرف أيضاً بالمستقبل عديد Ig) والذي يفرز في الغشاء عند السطح القاعدي. ويتج IgA ثنائي الجزيء، بسلسلة المتصلة به بخلايا البلازما تحت المخاطية ويصبح متصلاً تساهمياً بالمستقبل وينقل عن طريق عملية ابتلاع خلوي داخلي endocytic إلى السطح المخاطي. ويَشْطَرُ إنزيم محلل البروتين بالغشاء المعقد مؤدياً إلى تحرير IgA، على حين يبقى جزيء من المستقبل وهو المكون الإفرازي، متصلاً.

الجلوبيولين المناعي م IgM

يتكون الجلوبيولين المناعي م IgM كخماسي الجزيئات pentamer من الوحدة الأساسية مع سلاسل ميو (μ) التي تتكون من خمسة تكوينات سائدة (الشكل رقم

١٢, ٣). وتمسك الوحدات الأساسية الخمس سوياً بواسطة روابط ثنائية الكبريتيد بين تكويناتها السائدة $C\mu 3$ ويحتوي خماسي الجزيئات الكامل أيضاً على سلسلة J مفردة. وبسبب حجمه الكبير، فإن هذا النوع المناظر يكون مقصوراً أساساً على البركة الداخل وعائية (الدم) وأنه هو نوع الجسم المضاد الأول الذي ينتج أثناء أية استجابة مناعية.



شكل رقم (١٢, ٣). تركيب IgM. يتكون IgM متعدد الجزيئات من خمسة جزيئات تحت وحدات موصولة بقناطر من ثنائي الكبريتيد تربط $C\mu 4$, $C\mu 3$ من التكوينات السائدة. كما توجد سلسلة J أيضاً ولا توجد منطقة مفصلة في تحت الوحدات. وموضح موضع الكربوهيدرات بدوائر سوداء.

الجلوبيولين المناعي D IgD

توجد على العديد من خلايا ب الدوارة التي يوجد IgD على سطحها، ولكنها تخصى بأقل من ١٪ من الجسم المضاد الدوار. ويتكون من وحدة أساسية بسلاسل دلتا δ الثقيلة. وهذا البروتين عُرضة لهجوم الإنزيمات محللة البروتين وهو بهذا يكون نصف عمر الحياة له قصيراً جداً.

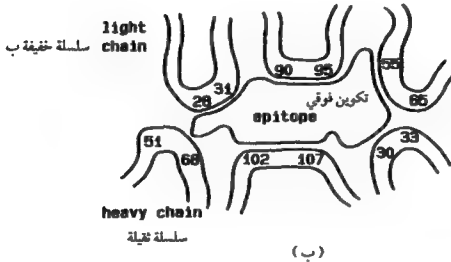
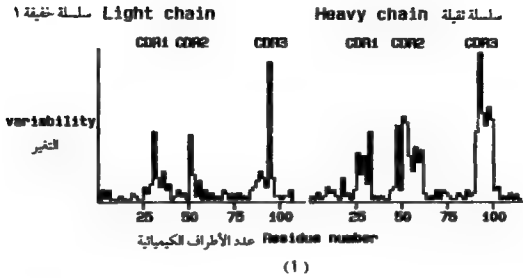
الجلوبيولين المناعي هـ IgE

تحتوي السلسلة الثقيلة IgE ايسيلون (e) على خمسة تكوينات ماثدة وتوجد بمستويات متدنية للغاية في المصل، ومع ذلك، فإنه يوجد على سطح الخلايا الحليمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophiles والتي تمتلك مستقبلًا نوعيًا لجزء Fc من هذا الجزيء.

الارتباط بالأنتيجين Antigen Binding

على الرغم من الصفات المميزة المختلفة للأنواع المناظرة isotypes المختلفة، كما وضح في الجدول رقم (١، ٣) فإن كل جزيئات الجسم المضاد تتكون من نفس وحدة التركيب الأساسية، والذي يكون فيه الجزيء Fab المحتوي على التكوين شبه الفوقي يقوم بالتعرف إلى الأنتيجين، ومنطقة Fc التي تقوم بالنشاطات التي تحمي العائل، أي الوظائف الفعالة. ويعد التنوع الموجود في منطقة Fc بين مختلف السلاسل الثقيلة مسؤولاً عن النشاطات الأحيائية المختلفة للأنواع المناظرة للجسم المضاد. ومع هذا، فإن تتابعات الحمض الأميني الموجودة بين التكوينات السائدة المتباينة، بمعنى الأجزاء المسؤولة عن الارتباط بالأنتيجين، لمختلف جزيئات الجسم المضاد، تُظهر تنوعاً ملحوظاً.

ولا ينتشر التباين بالتساوي في تتابع الحمض الأميني في التكوينات السائدة المتغيرة (٧) من السلاسل الخفيفة والثقيلة على كامل طولها، ولكنه يكون مقصوراً على قطع قصيرة. وتظهر هذه القطع تبايناً ملحوظاً، ويطلق عليها المناطق عالية التباين hypervariable regions (الشكل رقم ١٣، ٣). وتعرف الآن المناطق عالية التباين على أنها تحتوي أطراف الجزيئات residues التي تحقق الاتصال المباشر مع الأنتيجين، ويطلق عليها أحياناً المناطق المحددة المكمل complementarity determining regions (CDR). وعلى الرغم من أن أطراف جزيئات الهيكل framework لا تتصل مباشرة مع الأنتيجين، إلا أنها أساسية لتكوين التركيب الثلاثي tertiary structure المضبوط في التكوين السائد المتغير (٧) والحفاظ على تكامل موقع الارتباط. ويوجد في كل من السلاسل الخفيفة والثقيلة ثلاث مناطق محددة مكمل (CDRs) والتي بتشابكها، تكون البناء الفوقي الشبيه paratope.



شكل رقم (١٣, ٣). مواضع المناطق محددة التكميل: (أ) درجة التباين الموجودة على كل الأطراف الكيميائية في التكوين السائد للتباين في عدد مختلف من الأجسام المضادة مرسوما مقابل عدد الأطراف الكيميائية للأحماض الأمينية من الطرف الأميني (N.terminal). وموضح تحليل كل من التركيبات السائدة domains المتباينة لكل من السلسلة الخفيفة والثقيلة. وتوجد ثلاث مناطق عالية التباين hypervariable على كل سلسلة ويطلق عليها المناطق محددة التكميل complementary determining regions (CDR). التركيب التالي للتركيبات السائدة المتباينة يكون المناطق محددة التكميل CDRs في المكون الفوقي والتي تصنع نقاط الاتصال بالمكون الفوقي للأنتيجين.

ويعسك الأنتيجين والجسم المضاد معا بمختلف التفاعلات المفردة الضعيفة غير التساهمية. ومع ذلك، فإن تكوين عدد كبير من الروابط الهيدروجينية والكهربية الساكنة electrostatic وتفاعلات فان در فال Van der Waals والتفاعلات الكارهة للماء تؤدي إلى تكوين طاقة ارتباط ملحوظة. وتعمل قوى الجذب هذه فقط على مسافات غاية في القصر، ومن ثم فإن التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه، لا بد وأن يكون لهما تركيب مكمل يمكنهما من الارتباط. فإذا جاءت معا السحابة الإلكترونية المترابطة، أو أطراف الجزيئات ذات الشحنة المتماثلة، فإن القوى المتنافرة سوف تظهر. وسوف يُعطي التوازن بين الجذب والتنافر قوة التفاعل بين أى جسم مضاد، وأنتيجين معين، بمعنى ميل الجسم المضاد للأنتيجين.

تنوع الجسم المضاد Antibody Diversity

من المعروف أن الأنتيجين ينتخب من بين الأجسام المضادة، تلك التي يمكن أن يرتبط معها بتكويناته الفوقية. وهو بذلك، يعنى أنه تبعاً للفرد، فإنه يجب أن يمتلك عدداً كبيراً للغاية من مختلف الأجسام المضادة، ليساير التباينات الشديدة في مختلف الأنتيجينات الموجودة في البيئة. وقد قدر أنه يمكن أن ينتج ^{١٠} من مواضع الارتباط المختلفة. ولا توجد جينات كافية في أية خلية لكل جزيء جسم مضاد كي تكون له مجموعته الجينية الفريدة الخاصة. وبالإضافة إلى ذلك، فإنه يجب التذكير بأن نصف كل سلسلة خفيفة وربيع كل سلسلة ثقيلة يكون متبايناً، لكن الباقي يكون ثابتاً للنوع المناظر المعين. وقد وضعت حلول لهذه المشكلات على مدى القرن الماضي أو نحوه. وتتكون جينات السلاسل الخفيفة والثقيلة من خوارج مُشَفَّرة coding exons مفصولة بدواخل introns غير مشفرة (ساكنة). ويوجد عدد صغير نسبياً من مختلف جينات الخط الوراثي والذي يوجد به تكوين سائد مُشَفَّر بقطع من الجينات المفصولة. ويزداد التنوع بالطفرة الجسدية وبإدخال معاودات ارتباط متباينة، عندما يتجمع مخرج exon الجسم المضاد الكامل المتباين. ويُشَفَّر لكل تكوين سائد بمخرج مختلف.

تباين الجلوبولين المناعي Immunoglobulin variability

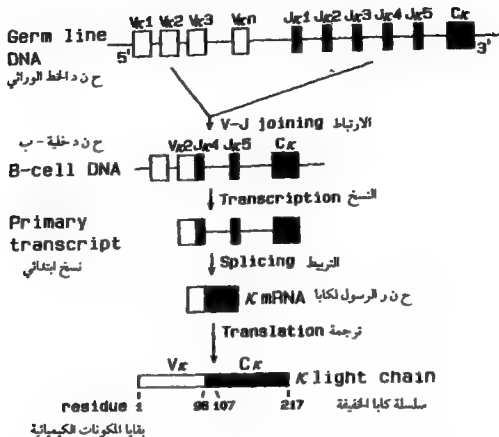
ينتج التكوين الفوقي الشبيه بواسطة المناطق محددة التكميل CDRs للسلاسل الخفيفة والثقيلة مولدا شكلا ثلاثي البعد نوعيا. ويمكن لأي سلسلة خفيفة أن ترتبط بأي سلسلة ثقيلة، لتنتج تكوينا فوقيا شبيها. ونظريا فإنه في وجود 10^6 من السلاسل الخفيفة المختلفة و 10^6 من السلاسل الثقيلة المختلفة، يمكن أن تتولد 10^{12} نوعيات مختلفة. ولفهم كيف يمكن لعدد صغير من الجينات المتباينة، أن تعطى التنوع المشاهد، فإنه يجب دراسة تركيب المادة الوراثية.

إن ح ن د DNA الخط الوراثي يتركب من الجين الذي يورث بمعنى: كما هو في الحيوان النوي أو البويضة. وتحتوي كل الخلايا في الجسم على الجينات الموروثة. ولكن جينات متنوعة تصبح نشطة في خلايا مختلفة عند أوقات مختلفة، وتصبح بعض الجينات فقط نشطة في خلايا معينة، مثلا جينات الجلوبولين المناعي في الخلايا الليمفاوية - ب. وتنتج الأجسام المضادة بواسطة الخلايا الليمفاوية ب، ولذا، فإن تركيب جينات الجلوبولين المناعي داخل هذه الخلايا، حالما تتكشف يُظهر كيف يتولد تنوع الجسم المضاد.

جينات السلسلة الخفيفة Light chain genes

تركب السلاسل الخفيفة من تكوينين سائدين، هما: ثابت خفيف C_L وثابت متغير C_H . ويحدد تركيب المنطقة الثابتة، ما إذا كانت السلسلة الخفيفة ستكون كابا (κ) أو لامدا (λ) والتركيب الابتدائي لتتابع الحمض الأميني في التكوين السائد المتغير الذي يفرض نوعيته للأنتيجين.

وتوجد جينات سلسلة كابا على كروموزوم ٢ لدى الإنسان. أما في الخلايا غير المنتجة للأجسام المضادة، فإن قطع الجينات التي تكون السلسلة الخفيفة الكاملة تكون منفصلة (الشكل رقم ١٤، ٣). وحتى في الخلية الليمفاوية ب التي تكون كاملة التمايز فإن قطع جينات كابا المتغيرة V_H وكابا الثابتة C_H ، لا ترتبط معا. فيين جين المنطقة المتغيرة V وجين المنطقة الثابتة C ومرتبطة مع قطعة جين المنطقة المتغيرة V ، يوجد مقطع صغير من ح ن د يعرف بجين قطعة جيه J.



شكل رقم (١٤، ٣). إنتاج سلاسل كابا. يتولد للمخرج exon المشفر للتكوين الأساسي المتباين. لسلسلة كابا الخفيفة أثناء تمايز خلية - ب بتربط قطعتي جين، V_{κ} وجين J_{κ} معاً. ويتم ربط V_{κ} ببتابعات القواعد المكتملة عند ٢ لتردوج مع ٥ V_{κ} بواسطة التتابعات مع J_{κ} . ولا يزال مخرج V_{κ} المعاد ترتيبه في خلية - ب الناضجة منفصلاً عن جين قطعة منطقة C_{κ} ، وكل ما حلف إن هو إلا جزء بين قطعتي V_{κ} و J_{κ} المختارين. ويتم الربط النهائي عندما يتضفر المدخل المتداخل في منسوخة ح ن ر الرسول الابتدائية. وتشفر متطقتان محددتان مكملتان CDRs لقطعة جين V_{κ} وتولد ثالثة عند اتصال قطعتي جين V_{κ} وجين J_{κ} . وتشفر المكونات الكيميائية الطرفية ١ Residues - ٩٥، ٩٦، ١٠٦، ١٠٧، ٢١٧ بجين قطع V_{κ} و J_{κ} على الترتيب. وتوجد جينتا K على كروموزوم ٢ لدى الإنسان و ٦ لدى الفأر. تبين الخطوط المائلة الأجزاء التي تحتوي على قطع جينتا أخرى.

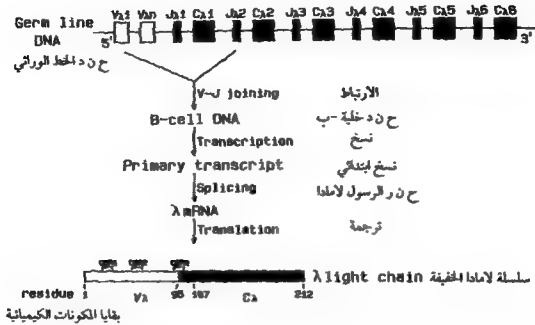
ولدى الإنسان يوجد نحو ١٠٠ قطعة جين كابا المتغيرة V_{κ} و ٥ قطع جين جيه كابا J_{κ} مرتبطة مع قطعة مفردة لجين كابا الثابتة C_{κ} ، ويتكشف خلية ب يحدث إعادة ترتيب ح ن د ليجمع قطعة جين V_{κ} وجين J_{κ} معاً. وإذا كان ارتباط V_{κ} - J_{κ} ناجحاً في إنتاج مخرج متباين، يستطيع أن يعطى منتجاً وظيفياً، عندئذ يكون هذا هو التركيب الموجود

في خلية ب الناضجة . أما إذا لم يتكون أى منتج مثلاً : نتيجة تكوين مشفر إيقاف stop codon ، عندئذ يمكن استخدام قطع جين ٧ وجين ١ على الكروموزوم الآخر . وبذا فإن ح ن د البيني يكون قد تخلف في هذه العملية . عندئذ ينسخ ح ن د المعاد ترتيبه إلى نسخة ابتدائية تعرف باسم ح ن د الرسول المتباين النووى . وسوف يتكون ح ن د الرسول الناضج بعد استبعاد المناطق غير المشفرة ، بمعنى الدواخل ، وأي قطع جين زائدة بين المخارج المتغيرة والثابتة . وسوف تولد ترجمة ح ن د الرسول هذا سلسلة كابا خفيفة حيث يتكون التركيب السائد المتغير ٧ من قطع جين ٧ و ١ . وسوف تأتى منقطتنا تحديد التكميل CDRs من قطعة جين ٧ وتولد الثالثة على موضع ربط ٧ مع ١ . وبناء عليه ، فإن مشاركة مختلف قطع ٧ و ١ سوف يولد مواقع ارتباط بالأنتيجين antigen combining sites . ومن ثم فإن عدد السلاسل الخفيفة كابا يكون على الأقل ٥٠٠ (٥ × ١٠٠) . وسوف تعطي أيضاً نفس قطعة ٧ المرتبطة مع قطع مختلفة لجين ١ نوعين مختلفين من التكوينات الفوقية الشبيهة لكنها قد تتعرف إلى تكوينات فوقية مشابهة ، حيث إنها تشارك في منقطتين محددي التكميل .

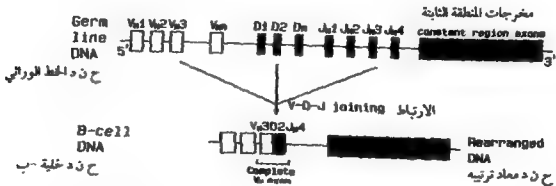
وتتطبق نفس الآلية لتوليد التباين على سلاسل لامدا (٨) الخفيفة (الشكل رقم ١٥ ، ٣) . ويوجد في تشكّل الخط الوراثي germ line configuration أكثر من ١٠٠ قطعة جين ٧ كما توجد ٦ قطع وظيفية من جين ١ كل واحدة مرتبطة مع قطعة جين C الخاصة بها . وكما هو الحال مع كابا ، فإن أول حادثة هي ربط ٧ مع ١ لتعطي المخرج الوظيفي المتغير . وبعد النسخ والتضفير يعطي ذلك ح ن د الرسول الذي يمكن أن يترجم إلى سلسلة لامدا الخفيفة الوظيفية .

جينات السلسلة الثقيلة Heavy chain genes

يتولد التركيب الرئيسي domain للسلسلة الثقيلة ٧ بنفس الآلية التي سبق استعراضها بالنسبة للسلسلة الخفيفة . إذ يوجد بالإضافة إلى جينات قطعتي ٧ و ١ قطع جين D (الشكل رقم ١٦ ، ٣) . فلدى الإنسان يوجد ١٢ خطأ وراثياً germ line configuration لقطع جين D مع ١٠٠ - ٢٠٠ قطعة لجين ٧ و ٦ قطع وظيفية لجين ١ . وتتخذ إعادة الترتيب مكانها بنظام محدد : فترتبط قطعة جين D مع قطعة جين ١ ثم تنضم لهما قطعة جين ٧ .



شكل رقم (١٥، ٣). إنتاج سلاسل لامدا (λ). توجد جينات لامدا على كروموزوم ٢٢. ويتكون أثناء تكشف غلية - ب للخروج exon المشفر للتكوين الأساسي المتباين، وذلك بربط قطعة V_{λ} مع قطعة J_{λ} . وتتبع منسوخة ابتدائية تحتوي على قطعة جين V_{λ} مفصولة عن قطعة جين C_{λ} المرتبطة بها، وذلك بواسطة مدخل intron. عندئذ تنضف (تقطع وتوصل) المنسوخة الابتدائية لتحضر الخارج معا وترجم ح ن والرسول إلى المنتج النهائي. وتشفر في سلسلة لامدا الخفيفة المكونات الكيميائية ١ - ٩٥ بواسطة قطعة V_{λ} ، كما تشفر قطعة جين J_{λ} للمكونات الكيميائية ٩٦ - ١٠٦ على حين تأتي المكونات الكيميائية ١٠٧ - ٢١٢ من قطعة جين C_{λ} .



شكل رقم (١٦، ٣). توليد سلسلة ثقيلة وظيفية متباينة للخارج exons لدى الفأر. وتوجد جينات السلسلة الثقيلة على كروموزوم ١٢. ويتبع للخروج المشفر للتركيب الأساسي بمعاودة ارتباط recombination لقطع جينات V_h ، D_h ، J_h . أما لدى الإنسان فيوجد موقع السلسلة الثقيلة على كروموزوم ١٤ وتبين الخطوط المائلة الأجزاء التي تحتوي على قطع جينات أخرى.

ومرة أخرى يشفر لمنطقتين محددين مكملتين CDRs في قطعة V_H أما موقع الثالثة، فإنه يتولد بارتباط V, D, J .

وبمجرد أن يُبنى مخرج V_H من قطع جينات V, D, J على كروموزوم واحد فإنه يحدث تثبيط لإعادة ترتيب قطع الجين على الكروموزوم الآخر. ويعرف هذا بالاستبعاد البديلي *allelic exclusion*. ويعمل أيضاً الاستبعاد البديلي على جينات السلسلة الخفيفة، والتي تكون أيضاً مقصورة على إنتاج نوع منظار isotype واحد فقط لكل خلية، بمعنى استبعاد النوع المناظر للسلسلة الخفيفة *light chain isotype exclusion*. ويضمن هذا، أن خلية واحدة بعينها، وخلقتها سوف تنتج الجسم المضاد بنوعية مفردة *single specificity*.

وبذا يكون لخلية -ب الناضجة سلسلة ثقيلة معادة الترتيب، وبها مخرج V_H كامل، مكون من قطع جين V, D, J على أعلى المسار upstream من قطع جين C_H . وسوف تنتج السلسلة الخفيفة، إما من جين كابا أو جين لامدا المعاد ترتيبهما بنجاح.

التباين الإضافي Additional diversity

إن الارتباط العشوائي لقطع جينات لأي من V مع أي من جينات D, J معاً تعطي عدداً كبيراً من التشاركات combinations (الجدول رقم ٢, ٣). ومع ذلك، فإن المكان الذي تحدث فيه معاودة الارتباطات هذه، يمكن أن يتباين. وفي حالات معينة سوف ينتج عن الارتباط غير الدقيق *imprecise joining* تكوين شفرة codon محوّة وبالتالي غرز حمض أميني مختلف (الشكل رقم ١٧, ٣). وقد ازداد ذلك أهمية عندما نتذكر أن ارتباط $V-D$ ينتج واحداً من المناطق المحددة المكملية CDRs. كما يوجد أيضاً دليل على أنه يمكن للنيوكلوتيدات الإضافية العشوائية أن تنغرز بين D و J_H وبين V_H و D . وتعرف هذه الغرزات غير ذات القالب non-template بـ *إضافات منطقة N region* additions، ويساعد تفاعلها بإنزيم ناقل النيوكليوتيدة منقوصة الأكسجين الريبية الطرفية terminal deoxyribonucleotidyl transferase. ومرة أخرى، فإن تغيرات الحمض الأميني التي تحدث، سوف تصنع المكونات الكيميائية المكونة للمنطقة المحددة المكملية الثالثة، ويمكنها بذلك أن تؤثر في نوعية الجسم المضاد.

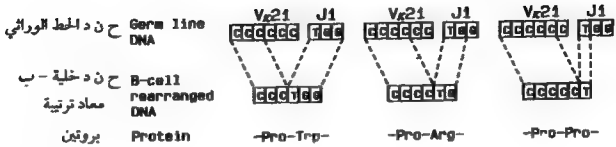
جدول رقم (٢، ٣). تباين جينات الجلوبيولين المناعي (Ig) ومستقبل خلية - ت (TCR). والمستقبل خلية ت قليل من قطع الخط الخلوي لجين γ ولكن لها عدداً أكبر من تباين الاتصال *functional diversity*.

الجلوبيولين للنمائي		مستقبل خلية-ت		مستقبل-ت	
Ig		TcR		TcR	
k H		β α		δ γ	
٢٥٠-١٠٠		٧٥		٨	
٢٥٠٠٠-١٠٠٠٠		٥٦٢٥		٣٢	
٦		٢		٥٢	
نادراً		غالباً		غالباً	
٦		٧٥		٣	
١-D D-V		٧-J		١-V	
١١١٠		١٦١٠		١٨١٠	

* يمكن شمول أكثر من قطعة واحدة من جين D في سلسلة δ .

+ الطفرات الجسدية غير مشمولة.

ويمكن أن يؤدي إحلال substitution نيوكليوتيدة واحدة مكان أخرى إلى طفرة، بمعنى تغير في البروتين النهائي. ويصبح ذلك أكثر ترجيحاً في الخلايا التي تنمو وتنقسم بسرعة، مثل خلايا البلازما المنتجة للجسم المضاد. ويوجد دليل على أن قطع الجين للتكوينات الأساسية المتغيرة من الجلوبيولينات المناعية، تكون عرضة بصفة خاصة للطفرات الجسدية somatic mutations. ويمكن أن يؤدي هذا إلى تغيرات مفاجئة في النوعية و / أو الميل التي تكون مهمة كاستجابة مناعية متكشفة (انظر الفصل الرابع).



شكل رقم (١٧، ٣). معاودة الارتباط المتغير variable recombination . يمكن لنفس قطعة جين $V_H J_H$ إنتاج ثلاثة تنبمات مختلفة للحمض الأميني، عندما ترتبط عند نيوكليوتيدات مختلفة. ويعطي هذا الارتباط غير الدقيق imprecise joining تغيرات في التكوينات الكيميائية ٩٥ و ٩٦ من سلسلة كابا (κ) الناتجة . وحيث إن هذه تكون جزءا من المنطقة للوحدة المكملية CDR الثالثة، فإنها يمكنها أن تغير الشكل ثلاثي البعد في التركيب الفوقي الشبه paratope ، ومن ثم خصائصه الارتباطية . كما يمكن أن يرى أيضاً الارتباط غير الدقيق، عندما تحدث معاودة ارتباطات من D مع J ومن V مع DJ . ففي هذا المثال تعطي الشفرة الكاملة الأخيرة من قطعة جين V المكون الكيميائي بروتين (Proline (Pro- لكن يكون الحمض الأميني التالي عبارة عن تربتوفان (tryptophan (Trp وأرجينين (arginine (Arg) أو بروتين اعتمادا على: في أي موضع يحدث الارتباط .

ومن ثم، فإنه يكون لدينا عدد من الآليات لتوليد تباين الجسم المضاد (الجدول رقم ٣، ٣). ويمكن أن تتشارك قطع الجين المغاير متعدد الخط الوراثي multiple germ line مع قطع J. D. ويوجد عدم دقة inaccuracies في أحداث معاودة الارتباط التي تولد ذلك الجزء من البروتين، الذي يحتوي على منطقة التحديد المكمل الثالثة . إن حدوث طفرات النقطة point mutation تقدم تغيرا إضافيا في النوعية، وأخيرا، فحين يمكن أن تتشارك سلسلة خفيفة مع سلسلة ثقيلة، فإن التباين يزداد بشدة .

جدول رقم (٣, ٣). توليد تباين الجسم المضاد. يمكن أن تحدث كل هذه الآليات أثناء إنتاج قطعة جين ٧.

- ١ قطع جين ٧ متعدد الخط الوراثي.
- ٢ معاودة ارتباطات J-V و J-D-V
- ٣ تباين الوصل junctional diversity:
- أ - الارتباط غير الدقيق.
- ب - إضافات متقطعة إن.
- ٤ الطفرة الجسدية.
- ٥ التشاركات المتنوعة assorted combinatoins للسلسلة الثقيلة والخفيفة.

جينات المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة

Heavy Chain Constant Region Genes

يمكن تخليق بلازما معينة وخلقها إنتاج أقسام مختلفة من الجسم المضاد، حالما تتكشف استجابة مناعية (انظر الفصل الرابع). ومع ذلك، فإنه سوف يستخدم نفس المخرج المتغير المتولد عن ارتباط J-D-V. وكل الذي حدث فيه تبديل، أو تحويل switched إنما هو المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة. وتكون قطع الجين التي تشفر لمختلف أنواع السلسلة الثقيلة مرتبة أسفل المسار downstream من قطع جين J (الشكل رقم ١٨, ٣). وتحكم مختلف تنابعات التحويل الموجودة عند الطرف ٥ لكل قطعة جين في عمليات معاودة الارتباط التي تقوم كوسيط لقسم التحويل.

وتحتوي أول منسوخة transcript تنتج أثناء كشف خلية - ب بعد ارتباط J, D, V على مخرج V_H ومخرج للتكوينات الأساسية للمناطق الثابتة من ميون ودلستا ٥



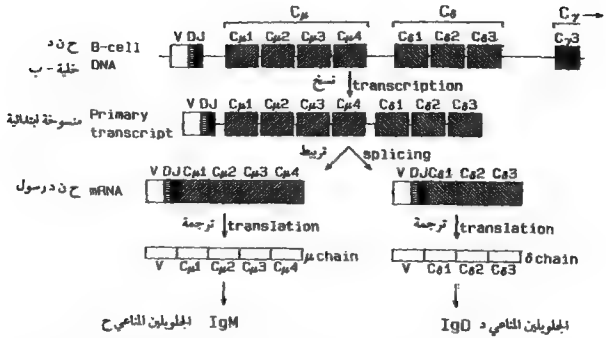
(١)



(ب)

شكل رقم (١٨، ٣). ترتيب قطع جين السلسلة الخفيفة الثابتة. في خلايا - ب لكل من الفأر (١) وللإنسان (ب) تكون قطع جين المنطقة الثابتة أسفل للجري downstream (بمعنى نحو النهاية ٣) بالنسبة للمخرج المعاد ترتيبه V، D، J. ولكل قطعة جين ثابتة C، فيما عدا δ، إشارة تحويل switch signal (●) عند نهايتها كما يسمح بمشاركة قطعة جين مختلفة مع مخرج V أثناء نضج الاستجابة. ولدى الإنسان تكون C₂ غير وظيفية. ولا توجد علاقة وظيفية بين تحت أقسام الفأر والإنسان. وللتبسيط فإن تركيب للمخرج exon والمداخل entron لقطع جين غير مبينة. وقد استخدمت الخطوط للجزء لتوضيح أن المسافة بين القطع غير المعروفة. أما الباقي فمرسوم بالنسبة لمقياس.

(الشكل رقم ١٩، ٣). ويوصل spliced هذا المنتج تفاضلياً differentially ليعطي ح ن ر رسولاً لميو وح ن ر رسولاً لـ دلتا ويحتوي كلاهما على نفس المخرج V_H. وبناء عليه، فإن أول سلاسل ثقيلة تنتج سوف تكون ميو ودلتا. وسوف تشبك combine هذه مع السلاسل الخفيفة، لتعطي جزيئات IgM و IgD التي تنغرز في الغشاء. فإذا ما استحثت خلية - ب بواسطة أنتيجين، فإن أول ما سوف تفرزه الخلية هو IgM في الشكل خماسي الجزيئات pentameric. وبمجرد تكشف الاستجابة المناعية، فإنه يتغير قسم الجسم المضاد، الذي تم إنتاجه. كما يحدث مزيد من إعادة ترتيبات ح ن د التي ينتج عنها إحضار مختلف قطع جين المنطقة الثابتة مع مخرج V_H الأصلي واستبعاد ح ن د المتدخل intervening مع قطع جين السلسلة الثقيلة الخاصة بميو ودلتا (الشكل رقم ٢٠، ٣). وبذا، فإن خلفه progeny خلية - ب مفردة سوف تنتج مختلف الأنواع المناظرة isotypes للجلوبيولين المناعي، وذلك حسبما تتكشف الاستجابة لأنتيجين معين، لكن كلها سوف تعطي التركيب الفوقى الشبيه نفسه.

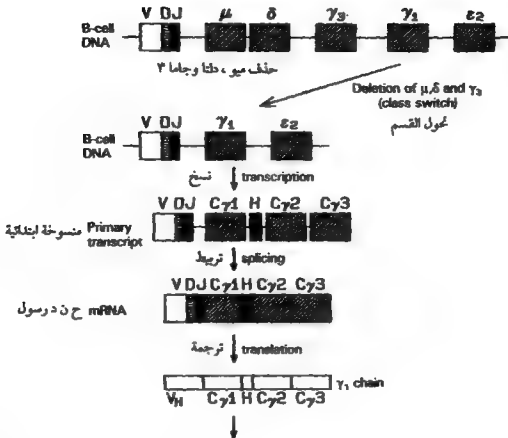


شكل رقم (١٩، ٣). تخليق السلاسل الثقيلة. لقد تم بناء مخرج ν من قطع جينات V ، D ، J أثناء تكشف خلية - ب وهو الآن على قرب proximal من قطع جين المنطقة الثابتة. ويحتوي ح ن ر المتج مبنيًا على التتابعات المشفرة لـ C_{μ} ، C_{δ} ، V_{μ} التي لا تزال مفصولة بمداخل، وترابط عندئذ هذه المنسوخة لتعطي متجين مختلفين من ح ن ر الرسول بكل منهما V_{μ} ، وفي واحدة تربط V_{μ} مع C_{μ} وفي الأخرى تكون V_{μ} ، C_{μ} متجاورتين. وسوف تعطي ترجمة الأولى سلسلة ميو خفيفة وتعطي الأخيرة سلاسل دلتا خفيفة. عندئذ يمكن أن ترتبط سلسلتان ثقيلتان مع السلاسل الخفيفة المتجهة بواسطة الخلية لتعطي IgM، IgD على الترتيب. ويتحكم في الترابط التفاضلي differential splicing نتاجات تعرف بلمبول عليه الأدينين poly-A tails (عدد من جزئيات الأدينوسين موصولة معًا) لكن الآلية المضبوطة لا تزال غير معروفة.

الجلوبيولينات المناعية المفرزة والموجودة بالغشاء

Secreted and Membrane Immunoglobulin

سوف نتج خلية - ب عند مختلف أطوار تكشفها جلوبيولينات مناعية والتي لا بد وأن تغرز في الغشاء، أو تفرز. وسوف يستخدم الجلوبيولين المناعي المرتبط بالغشاء كمستقبل للأنتيجين لخلايا - ب وأي خلية من شأنها أن ترتبط بالأنتيجين خلال هذا الجزئي سوف تفرز عندئذ الجلوبيولين المناعي بنفس النوعية. والفرق الوحيد بين



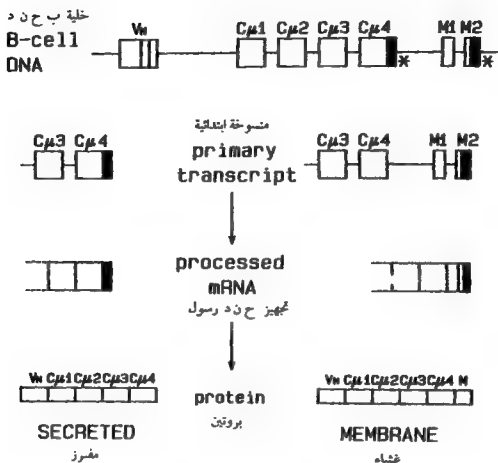
أنواع

IgG₁ الجلوبيولين النامي ج

شكل

مناظرة مختلفة كنتيجة لتكشف استجابة مناعية . ويمكن أثناء نضج قطع جين القطعة الثابتة المختلفة أن تأتي بالقرب من قطعة V ، D ، J . وهذه العملية محكومة بواسطة عوامل خلية - ت وتتضمن تعرفا من خلال تابعات التحويل . ففي هذا المثال توضع قطعة جين γ_1 بالقرب من مخرج γ_1 الكامل . ويتبع عن هذه العملية حذف deletion لقطع الجين المتدخلة ، مثل μ, δ, γ_3 . وتتبع منسوخة ابتدائية من إعادة ترتيب ح ن د هذا والتي ترتبط عتقد . لتعطي ح ن د رسولا مع مخرج γ_1 الأصلي الذي يرتبط مباشرة مع المخرج المشفر للتكوينات الرئيسية الثابتة . ويعتقد يترجم ح ن د الرسول إلى السلاسل الثقيلة γ_1 التي يمكنها أن تشبك مع السلاسل الخفيفة ليعطي IgG₁ . وتبين المخارج المثلثة داخل قطعة جين γ_1 في المنسوخة الابتدائية .

نوعين من الجسم المضاد ، إنما يوجد عند الطرف الكربوكسيلي Carboxyl-terminus (الشكل رقم ٢١، ٣) . إن المنسوخة التي سوف توجه إنتاج شكل الغشاء ، يكون لديها جزء إضافي ليشفر لجزء عبر الغشاء transmembrane .



شكل رقم (٢١، ٣). IgM المفرز والموجود بالغشاء. يوجد في ح ن د خلية - ب مخرجان (M) يوجدان عند الطرف ٣ للمخرج الأخير للتكوين الرئيسي الثابت للسلسلة الثقيلة. وتشفر هذه المخارج لجزء غير الغشاء من الجلوبولين المناعي للغشاء. كما يوجد أيضاً إشارات وقف الترجمة (المستطيلات السوداء) وموضعان محتملان لعملية عديد الأدينين Poly-adenylation (*). فإذا استخدم الموقع الثاني لعملية عديد الأدينين (جهة اليد اليمنى من الشكل) فإن منسوخة ابتدائية تنتج والتي تتضمن كلا من مخرجي الغشاء. وتتربط أثناء تحويل المنسوخة الابتدائية M١ إلى موقع بين مخرج C٤، لتزيل إشارة الوقف. ففي هذا المثال، سوف يعطي ترجمة ح ن د الرسول IgM الغشاء. ويتبع الشكل المفرز باستخدام الموقع الأول لعملية عديد الأدينين وشفرة الوقف المجاورة لمخرج C٤. وتوجد مخارج غشاء مشابهة مجاورة لقطعة جين السلسلة الخفيفة لكل نوع من أنماط.

وظيفة الجسم المضاد Antibody Function

إن المعلومات المكتسبة من الدراسات التركيبية المناقشة سابقا، قد توجهت نوعا ما نحو فهم النشاطات الأحيائية لجزيء الجلوبيولين المناعي. وإنه من المحتمل الآن تحديد pinpoint مساحات الجزيء المسؤولة عن النشاطات المختلفة بدقة.

وإن الوظيفة الابتدائية لأي جسم مضاد هي الارتباط بالأنتيجين، الذي استحث تكوينها. ويعيدا عن الحالات التي ينتج عنها التعادل neutralization المباشر (مثلا: تثبيط نشاط السم toxin أو الاتصال الميكروبي) فإن وظائف أخرى فعالة، لا بد وأن تولد. إن ربط الأنتيجين يكون وسيطا فيه جزء Fab، وتتحكم منطقة القطعة المتبلورة Fc في آليات الدفاع الأحيائية. فلكل جسم مضاد لا بد وأن يختلف التكوين الفوقي الشبيه، وإنه تبعاً لذلك سوف يتعرف إلى التكوينات الفوقية المختلفة. ومع ذلك، فإن لكل جسم مضاد من نفس النوع المناظر isotype ستكون التكوينات الرئيسية الثابتة هي نفسها وأنها بناء عليه سوف تؤدي نفس الوظائف (الجدول رقم ٤، ٣).

جدول رقم (٣ - ٤). الصفات الأحيائية للجلوبيولينات المناعية البشرية. وتحدد هذه النشاطات بجزء القطعة المتبلور Fc للجزيئات.

النوع المناظر للجلوبيولين المناعي Immunoglobulin isotype								الوظيفة
IgM	IgG4	IgG3	IgG2	IgG ₁	IgE	IgD	IgA	
+++	-	+++	+	++	-	-	± *	تثبيت المكمل complement fixation
-	+	+	±	+	-	-	-	النقل المشيمي placental transfer
-	+	+++	±	+++	-	-	± *	الارتباط بالخلايا المتبلعة * binding to phagocytes
-	-	+	-	-	-	+++	-	بالخلايا الحليمية binding to mast cells

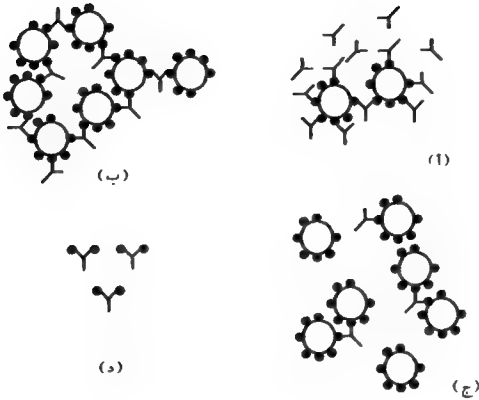
* سوف ينشط IgA المسار البديل.

** وجدت المستقبلات للقطعة المتبلورة Fc من IgA على الخلايا البيضاء للتعادلة واللاقمات الكبيرة للحويصلات الهوائية.

التعادل Neutralization

إن الحقيقة بأن الأجسام المضادة تكون على الأقل ثنائية التكافؤ divalent يعني أنه يمكنها أن تُكون معقداً complex مع الأنتيجين متعدد التكافؤ multivalent. واعتماداً على الطبيعة الفيزيائية للأنتيجين فإن هذه المعقدات المناعية immune complexes في مختلف الأشكال (الشكل رقم ٢٢، ٣). فإذا وُجه الجسم المضاد ضد الأنتيجينات السطحية لمادة محببة particulate مثل الأحياء الدقيقة أو خلايا الدم الحمراء عندئذ يحدث التلزن agglutination. ويقوم هذا التكتل clump أو التجمع aggregate، الذي سوف يعزل الممرض الخطير بوقف انتشاره ويستحث إزالته بآليات أخرى. فإذا كان الأنتيجين سائلاً عندئذ فإن الذي سوف يحدد حجم المعقد إنما هو حالته الطبيعية. وسوف تبقى بعض المعقدات سائلة على حين تكون المعقدات الكبيرة رواسب precipitates.

وكما هو متوقع من المعرفة بتركيب IgM فإن أماكن ارتباطه combining الـ ١ تجعله جزيئاً من الجسم المضاد الملزن شديد الفعالية. وقد تم بيان أن IgM للارتب أكثر نشاطاً ٢٠ مرة عن IgG (جزيء لجزيء) في عمل التلزن البكتيري. وبسبب حجمه الكبير فإن IgM يقتصر وجوده بشدة على مجرى الدم ومن المحتمل أن يؤدي دوراً مهماً في الحماية ضد غزو الدم بالأحياء الدقيقة. وسوف يقلل تلزن الأحياء الدقيقة عدد الوحدات المعدية المنفصلة ويحد من انتشارها. وبالنسبة للميكروبات الصغيرة، فقد يساعد تكتل الدقائق إلى كتلة أكبر في التعرف ومن ثم الإزالة elimination. وتعتبر مواضع معينة على الأحياء الدقيقة حرجة فيما يتعلق بتأسيس الإصابة. وسوف يتداخل ارتباط الجسم المضاد بهذه المواضع مع عملية الاتصال attachment ويمكن، بناء عليه، أن يوقف الإصابة بالميكروب. إن ارتباط الجسم المضاد بجزيئات كيميائية residues مهمة في السم أو أي عامل شرس virulence سوف تعادل تأثيراتها الضارة. وسوف تساعد الأجسام المضادة المتصلة بتركيب له دور في نقل المغذيات أو الحركة في قتل واستئصال eradicate المادة الغريبة.



شكل رقم (٢٢، ٣). تكوين المعقد المناعي immune complex formation . يلي تكوين أي معقد مناعي بتكافؤ valency الأنتيجين والجسم المضاد (أ) قوى وجود فائض excess من الجسم المضاد . تشيع التكوينات الفوقية epitopes وتتكون معقدات صغيرة (ب) وفي حالة التساوى equivalence ، وتتكون شبكة lattice كبيرة التي سوف تكتل أو تلتزم الأنتيجين للحبيب وسوف يترسب الأنتيجين . بمعنى أنه يفصل عن المحلول نتيجة للتغيرات في الحجم وتبدل في تفاعلات الذائب solute . (ج) وفي وجود فائض من الأنتيجين ، تصبح التكوينات الفوقية الشبيهة paratopes للجسم المضاد مشبعة وتتكون معقدات صغيرة . (د) ليس يمكننا الارتباط التصالبي cross-linking مع الأنتيجين أحادي التكافؤ monovalent .

تنشيط المكمل Complement activation

يعتبر تنشيط نظام المكمل واحدا من أكثر الآليات الفعالة أهمية للجسم المضاد . ويعتبر التابع الشلالى cascade للمكمل مجموعة من بروتينات المصل التي تعمل وسيطا في التفاعلات الانتهائية وتحلل الخلية . وقد نوقشت باستفاضة أكثر في

الفصل الثاني . وسوف يقوم بتنشيط المكمل جزيء القطعة المتبلورة Fc للأجسام المضادة المناظرة isotypes (الجدول رقم ٤ , ٣) بمجرد أن يرتبط الأنتيجين . ويتطلب التنشيط أن يكون Clq ، تحت وحدة من مكون المكمل ، مرتبطا اتصاليا crosslinks بجزيء Fc من الجسم المضاد . ولكي يحدث هذا يجب أن تكون منطقتا Fc على قرب وثيق close proximity . وقد تم حساب أن كل جزيء من IgM يتصل بخلية دم حمراء يمكن أن يحدث تحللا ، على حين أن ١٠٠٠ جزيء من IgG تكون مطلوبة لإحداث نفس التأثير . وذلك بسبب أن جزيئين من IgG يجب أن يكونا متجاورين معا لتنشيط المكمل . ويكون عدد كبير من جزيئات IgG مطلوباً لحدث هذا ، حيث تنتشر التكوينات الفوقية epitopes بالتساوي على سطح خلية الدم الحمراء . ولا تنشط كل أنواع الأجسام المضادة المناظرة isotypes المكمل افتراضاً ، بسبب أنها لا تمتلك تتابع الحمض الأميني المطلوب ، وبالتالي التركيب الثلاثي tertiary structure ، في قطعة Fc . ويرتبط Clq بالجزيئات الكيميائية residues في التكوين الرئيسي من المنطقة الثابتة الثالثة على السلسلة الثقيلة C₁ domain ٣ لجزيء IgM ومن التكوين الرئيسي من المنطقة الثابتة الثانية على السلسلة الثقيلة لجزيء IgG . ويمكن أن تنشط بعض الأجسام المضادة المناظرة المتفاعلة مع الأنتيجين المسار البديل الذي يستخدم C١ لكنه يعطى نفس النشاطات الحيوية .

وبالارتباط بالميكروبات ، يمكن للجسم المضاد أن ينشط التابع الشلالى cascade للمكمل مستحثاً الاستجابة الالتهابية ، التي تستجلب لموقع الإصابة خلايا مبتلعة طازجة وجسماً مضاداً وبروتينات المصل الأخرى . ويمكن أن ينتج عن ارتباط الجسم المضاد بسطح البكتيريا ، أو الفيروسات المغلفة وبعض الطفيليات تحلل وسيط بالمكمل للكائن الدقيق . وتتحلل خلايا العامل المعبرة عن الأنتيجينات الميكروبية على سطوحها ، نتيجة لإصابة بنفس الطريقة ، غالباً قبل أن يكون للعامل المعدي وقت كافٍ كي يتكاثر .

الارتباط بالخلية والتحسيس Cell binding and opsonization

يكون للقطعة المتبلورة Fc للأجسام المضادة المناظرة isotypes القدرة على التفاعل مع مختلف أنواع الخلايا (الجدول رقم ٤ , ٣) . تؤدي أجسام مضادة نوعية لأنتيجينات معينة ، مثل البكتيريا ، دوراً مهماً بارتباطها بالسطح وجعلها الأنتيجين أكثر عرضة

للابتلاع الخلوي phagocytosis وبالتالي لإزالته . وتعرف هذه العملية بالتحسيس opsonization وهي مرة أخرى وسيطة ، بجزء القطعة المتبلورة Fc من الجسم المضاد . ويُعرّف إلى تشكيل نوعي على منطقة Fc لبعض الأجسام المضادة المناظرة بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة Fc receptors على سطح الخلية المتبلعة . وتوجد الجزيئات الكيميائية residues المهمة في التكوين الرئيسي الثابت الثاني من السلسلة الثقيلة (C_H2) domain بالقرب من منطقته المفصلة hinge . وليست التفاعلات المفردة قوية بما يكفي ، لإعطاء إشارة أخذ جزيء الجسم المضاد ، لذا ، فإن الجلوبولين المناعي الحر لا يدخل internalized للخلية المتبلعة . ومع ذلك ، عندما يُغطّى أنتيجين بالعديد من جزيئات الجسم المضاد عندئذ فإن مجموع كل التفاعلات تستحث عملية الابتلاع الخلوي أو أي آليات فعالة .

وتوجد لخلايا متبلعة معينة مستقبلات لتنشيط مكونات المكمل ، تسمى مستقبلات المكمل complement receptors . فإذا كان ارتباط جسم مضاد للأنتيجين ، يمكنه أن ينشط التفاعلات الشالالية للمكمل ، عندئذ سوف تتوضع مختلف مكونات المكمل على معقد الأنتيجين / الجسم المضاد . وتقوم الخلايا المتبلعة التي تكون لها مستقبلات لمكونات المكمل هذه بابتلاع ingest المعقدات .

ولخلايا معينة القدرة على قتل الأحياء الدقيقة والطفيليات والخلايا المصابة بعملية تعرف بسمية الخلايا الوسيطة بالخلية ، والمعتمدة على الجسم المضاد - antibody dependent cell - mediated cytotoxicity . ويوجد لما يسمى الخلايا القاتلة مستقبل للقطعة المتبلورة Fc receptor الذي يتعرف إلى الجسم المضاد المرتبط بمادة غريبة ، أو خلية عائل مصابة ، ويسبب تدمير الخلية الهدف بإطلاق جزيئات سامة . وتحتاج العمليات السابق ذكرها أولاً إلى أن يكون الجسم المضاد معقدا complexed مع أنتيجين قبل أن تحدث . ومع ذلك ، فإن بعض الخلايا يمكنها أن ترتبط بالجسم المضاد الحر . فالخلايا الحليمية mast cells والخلايا البيضاء القاعدية basophils تكون لها مستقبلات Fc التي تكون نوعية لـ IgE . وتؤدي هذه الخلايا وظيفة واقية ، لكنها أيضاً تتورط في تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity الموصوفة في الفصل التاسع . فلدى الإنسان ، يكون لـ IgG

القدرة على عبور crosss المشيمة placenta ويصل للدوران في دم الجنين . وتتضمن هذه العملية ، سلبية الوساطة ، مستقبلات Fc نوعية . ويقتصر هذا الطريق على الرئيسات الثديية primates ، على حين تمتص الجلوبيولينات المناعية للحيوانات المجتررة ruminants من السرسوب colostrum خلال الخلايا الطلائية المعوية . وتوجد آلية أخرى ومبسطة بالقطعة المتبلورة Fc mediated ، والتي وصفت للتو ، حيث وجد أن IgA ينتقل انتخايبا إلى الإفرازات المخاطية mucosal secretions بمستقبل عديد الجلوبيولين المناعي poly Ig receptor للخلايا الطلائية للمخاطية .

العلامات الوراثية على الأجسام المضادة

Genetic Markers on Antibodies

تعتبر الجلوبيولينات المناعية بروتينات سكرية glycoproteins ويمكن أن تسلك كآنتيجينات ، عندما تحقن في العائل المضبوط ، بمعنى أنه سوف تصنع أجسام مضادة ضد التكوينات الفوقية epitopes الموجودة على الجلوبيولين المناعي . وسوف تعتمد الأجزاء من الجلوبيولين المناعي التي يتفاعل ضدها الجهاز المناعي على الأنواع species المستخدمة ، لتوليد الجسم المضاد . ونوع التكوين الفوقي التي تتعرف إليه مضادات الجلوبيولينات المناعية anti - immunoglobulins قد أعطيت اسما نوعيا اعتمادا على موقعها على الجزيء (الشكل رقم ٢٣ ، ٣) .

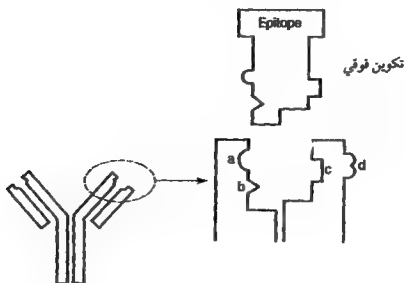


شكل رقم (٢٣ ، ٣) . العلامات الوراثية على الأجسام المضادة . توضح المواقع التي ينحصر عندها تباين الجسم المضاد بالمساحات المظلمة .

وتُعرَّف الأجسام المضادة التي تتعرف إلى التباينات بين مختلف أقسام الجلوبيولينات المناعية بالجسم المضاد المناظر *isotype*. وسوف تكون الجزئيات الكيميائية *residues* التي يُتعرَّف إليها موجودة على الأجزاء الثابتة، من السلاسل الثقيلة والخفيفة. وسوف تنتج هذه الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة المناظرة - *anti isotypic antibodies* بحقن الجلوبيولين المنااعي المنتج في نوع *species* حيوان في نوع آخر. ويمكن أيضا توليد الأجسام المضادة، بحيث يمكن التفريق بين مختلف تحت الأقسام لكل من *IgA* أو *IgG*.

أما الأجسام المضادة البديلة *Allotypes* فهي عبارة عن اختلافات، توجد بين أفراد نفس النوع. كما توجد أيضا علامات الأجسام المضادة البديلة على المناطق الثابتة من كل من السلاسل الثقيلة والخفيفة. ولا يبدو أن للتتابعات المتعرف عليها أي تأثير على نشاط الجلوبيولين المنااعي، كما لم توجد أية اختلافات واضحة في الوظيفة بين الأجسام المضادة البديلة. ويمكن استخدام هذه العلامات، للتعرف إلى المنتجات الموجودة في نسل *offspring* من هجن *hybrids* أو متعددة الأصول *chimeras* والتي شفر لها بآباء مختلفين، أو مانحين *donors*.

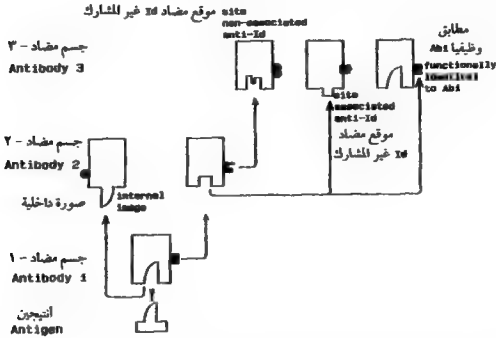
وتظهر المناطق المتغيرة *variable* من جزئيات الجلوبيولين المنااعي، كما سبق وصفه تباينا تركيبيا ضخما. ويمكن للجهاز المنااعي للعائل، أو فرد مختلف، أو نوع *species* آخر أن يتعرف إلى هذه التباينات *variations* وتعرف هذه الأجسام المضادة المتولدة بالأجسام المضادة، ضد الأجسام المضادة الذاتية *anti-idiotypic antibodies*. ويحتوي كل تكوين رئيسي متباين للجلوبيولين المنااعي على عدد من التكوينات الفوقية *epitopes* التي تستحث إنتاج الأجسام المضادة، ضد الأجسام المضادة الذاتية (الشكل رقم ٢٤، ٣) ويعرف كل تكوين فوقى باسم *التكوين الذاتي* *idiotope* وتحدد مجموعة التكوينات الفوقية ذاتية النوع نوع الجسم المضاد ذاتي النوع *idiotypic*.



شكل رقم (٢٤, ٣). التكوينات الرئيسية المتغيرة للجسم المضاد antibody variable domains. يوجد داخل المنطقة المتغيرة من الجسم المضاد والميتة بالشكل الإهليجي وفي الشكل الكبير، تراكيب يمكن أن تعرف إليها بواسطة مناطق متغيرة لجسم مضاد آخر. وتعرف هذه المحددات بالتكوينات الذاتية idiotopes. ففي هذا الشكل نوضح بعض التكوينات الذاتية (c, b, a) داخل تكوين فوقى شبيه (تكوين فوقى شبيه مشارك) وتكون d خارج موضع ارتباط الأنتيجين antigen binding site - (التكوين الفوقى الشبيه غير المشارك) ويطلق على مجموعة التكوينات الذاتية النوع الذاتي idioype من الجسم المضاد.

ولذا، فإن كان جلوبيولين مناعي ينتج بواسطة أي فرد يكون قادراً على استحثاث إنتاج جلوبيولينات مناعية أخرى، وهي الأجسام المضادة ذاتية النوع idiotype antibodies، وتتولد شبكة من التفاعل داخل الفرد. ووصفت هذه العملية أولاً بواسطة نيلز جيرن Neils Jerne وقد يكون لها دور في تنظيم الاستجابات المناعية (انظر الفصل الرابع). ويدخل ضمن نظرية الشبكة، مقدمة premise مهمة، لها تطبيقات في مجالات أخرى مثل، تطوير اللقاح vaccine development. فعندما يقدم أنتيجينا فإن العائل سوف يستجيب بإنتاج جلوبيولين مناعي نوعي. بعدئذ سوف يستحث هذا الجلوبيولين المناعي إنتاج الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة الذاتية anti - idiotype antibodies وهكذا. وفي الشكل رقم (٢٥, ٣) يمكن أن يرى أن بعض هذه الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة الذاتية، يكون لها تكوين فوقى شبيه paratope في الشكل

لأنتيجين، الذي أطلق هذه العملية. ويعرف هذا الجسم المضاد، بأنه **الصورة الداخلية** *internal image* وأنه يمكن استخدام هذا الجزيء للتطعيم ضد عوامل تكون صعبة جداً، أو يكون الحصول عليها محفوفاً بالمخاطر.



شكل رقم (٢٥، ٣). شبكة النوع الذاتي *Idiotypic network*. يستحث أنتيجين جسمًا مضادًا (الجسم المضاد ١) معبراً عن عدد من التكوينات الذاتية *idiotopes* المرتبطة وغير المرتبطة بالتكوين الفوقي الشبيه *paratope*. وتعرف إلى هذه التكوينات الذاتية مجموعة من الأجسام المضادة ضد التكوينات (الجسم المضاد ٢) والذي بالتالي يستحث تكوين الأجسام المضادة ضد الأجسام المضادة للتكوينات الذاتية (الجسم المضاد ٣). ويمكن في هذه الشبكة المحدودة لجزيئات الجسم المضاد أن تحاكي *mimic* التكوين الفوقي *epitope* الأصلي وبالتالي صورته الداخلية *internal image*. وقد تكون بعض عشيرة الجسم المضاد ٣ مطابقة للجسم المضاد ١ (بعض الجسم المضاد ٤ سوف تكون مطابقة للجسم المضاد ٢). وقد يتضمن هذا الاتصال البيني الشبكي *interconnecting network* جزءاً من التكوينات الرئيسية المتغيرة *variable domains* للجسم المضاد ويشتمل على تفاعلات تتوافق *outwith* مع التكوين الفوقي الشبيه.

التعرف إلى الأنتيجين *Antigen Recognition*

تطور الجهاز المناعي، كي يحمينا من المواد شديدة الضرر، لكنه لا يُستحث ضد جزيئاته الذاتية. ويوجد نظامان منفصلان للتعرف وهما يسمحان بحدوث هذا بكفاءة

- المناعة السائلة humoral immunity والمناعة الوسيطة بالخلايا cell mediated immunity . فالجسم المضاد هو جزيء التعرف في المناعة السائلة . وينتج هذا البروتين السكري glycoprotein بواسطة خلايا البلازما ويدور في الدم وسوائل الجسم الأخرى . كما يوجد أيضا الجسم المضاد على سطح الخلايا الليمفاوية - ب . وبعد تفاعل هذا الجلوبيولين المناعي السطحي مع أنتيجينه الخاص ، يكون مسؤولاً عن تمييز هذه الخلايا إلى خلايا بلازما . وسوف نتعرف جزئيات الجسم المضاد سواء كانت حرة ، أو على سطح خلية - ب على الأنتيجين الحر الطبيعي native . ويتناقص هذا بشدة مع الموقف الخاص بالمناعة الوسيطة بالخلية ، إذ سوف يرتبط فقط مستقبل الخلية الليمفاوية - ت بقطع من الأنتيجين تكون مرتبطة مع نواتج لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) histocompatibility complex . ويطلق على تعرف خلية - ت إلى الأنتيجين على أنه **محدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC restricted** . وتوجد نواتج لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) على سطح الخلايا ، وبناء عليه ، فإن خلايا ت تعرف فقط إلى الأنتيجينات المرتبطة بالخلية . وقد تطور هذا التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC بسبب الوظائف التي تقوم بها الخلايا الليمفاوية . ت وتنتج بعض خلايا - ت مركبات منظمة مناعياً immuno regulatory هي الليمفوكاينات lymphokines ، التي يؤثر بعض منها في نشاطات خلايا العائل ، وبعضها تقتل مباشرة الخلايا المصابة ، أو الخلايا الغريبة . وبناء عليه ، فلا يعد كافياً أو خطيراً إنتاج هذه التأثيرات كاستجابة ، إما للأنتيجين الحر ، أو الأنتيجين الراقِد عاطلاً عن العمل idly على غشاء الخلية . ويؤكد هذا التعرف المشترك ، بجزئيات لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC والأنتيجين ، إلى أن خلايا ت تقوم بعمل اتصال مع الأنتيجين على سطح الخلية الهدف المناسبة . وفي الواقع ، فإنه من المهم التذكر أننا لدينا جلوبيولينات مناعية ، لها القدرة على إزالة الأنتيجينات الحرة .

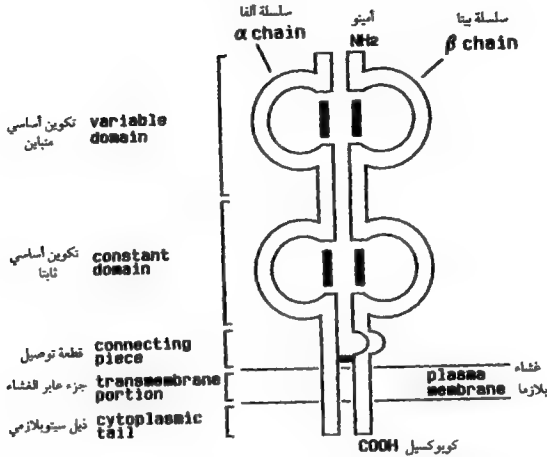
مستقبل خلية - ب B- Cell Receptor

يوجد الجسم المضاد حراً في سوائل الجسم وكبروتين عبر الغشاء transmembrane علي سطح الخلايا الليمفاوية - ب ، بمعنى الجلوبيولين المناعي السطحي ، حيث يعمل

كمستقبل خلية - ب - للأنتيجين . والجسم المضاد الموجود على سطح خلية - ب هو بالضبط نفس الجزيء الذي سوف يُعرَّز عندما تتكشف الخلية إلى خلية بلازما، فيما عدا الجزء البعيد من النهاية الكربوكسيلية C-terminal الموصوفة أعلاه (الشكل رقم ٢١، ٣). ويجب ملاحظة أن الجزيئات الموجودة على سطح الخلية، توجد لجزيئات وحيدة الجزيء monomers على الرغم من أنها تفرز في شكل متعدد الجزيئات polymeric. ويرتبط الجلوبيولين المناعي السطحي على غشاء الخلية بعدد من الجزيئات الأخرى، التي كان يعتقد بأنها مسؤولة عن توصيل إشارة signal transduction مؤدية لتنشيط الخلية.

مستقبل خلية - ت - T - Cell Receptor

يتكون المعقد الموجود على الخلايا الليمفاوية - ت والذي يكون مسؤولاً عن التعرف recognition من عدد من البروتينات السكرية . وقد سميت بعض هذه الجزيئات تقسيماً باسم سى دى CD (تشكيل التمايز Cluster of Differentiation) باستخدام الأجسام المضادة . وسوف تستخدم هذه الأسماء العلمية تفضيلاً على بعض الرموز الموجودة في المراجع، حيث إن لهذه الجزيئات مختلف التسميات في مختلف الأنواع . ويتكون مستقبل أنتيجين خلية T (TCR)، ويعرف أيضاً باسم تاي Ti، وهو ثنائي الجزيئات المتباينة heterodimer من سلسلة ألفا (α) وبيتا (β) أو جاما (γ) ودلتا (δ). وتستخدم غالبية خلية - ت (تقريباً ٩٥٪) ألفا بيتا ثنائي الجزيئات المتباين في التعرف إلى الأنتيجين . وليس معروفاً دور الخلايا التي تمتلك جزيئات جاما دلتا (γδ) ولكنها قد تكون مسؤولة عن الاستجابة المناعية لأنواع معينة من الأنتيجينات، عند مواضع تشريحية معينة . وترتبطان معاً سلسلتا البروتين السكرى اللتين تكونان مستقبل خلية - ت وذلك بواسطة روابط ثنائية الكبريت disulphide bonds (الشكل رقم ٢٦، ٣). وتشبه هذه الجزيئات تركيباً الجلوبيولين المناعي، بكونها تمتلك منطقة متغيرة ومنطقة ثابتة، وتوجد داخل هذه المناطق التراكيب الرئيسية التي تطوي fold لترتيب ثانوى مع وجود العديد من خصائص التراكيب الرئيسية المتغيرة والثابتة للجلوبيولين المناعي . ويظهر أن العديد من جزيئات أخرى، يكون بعضها مسؤولاً عن التعرف المناعي



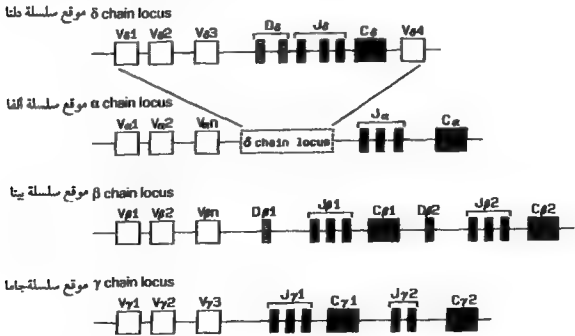
شكل رقم (٣، ٢٦). تمثيل تخطيطي لمستقبل خلية - ت متباين الجزيئات heterodimer ، وتنطوي سلاسل البروتين السكري المكونة وهي ألفا وبيتا وفي هذه الحالة يكونان متماثلين وهو للتركيب الأساسي للجلوبولين المناعي مع وجود روابط ثنائية الكبريت بين السلاسل interchain: (المستطيل الأسود). وللتراكيب الرئيسية بالطرف الأميني N-terminal وتركيبا ومماثلها للتراكيب الرئيسية المتغيرة V من الجلوبولين المناعي ومماثلها تشبه التراكيب الرئيسية الثابتة (C) للجلوبولين المناعي. وترتبط رابطة ثنائية الكبريت السلسلتين معا عند قطعة الربط connecting piece. ويتكون باقي الجزيء من جزيء عبر الغشاء وفيل سيتوبلازمي.

وتراكيب مشابهة ، وهي أعضاء في العائلة العليا superfamily للجلوبولين المناعي (انظر أدناه).

وتتكون المنطقة المتغيرة (V) تكوينا رئيسيا domain يحتوي على موضع ارتباط الأنتيجين بمستقبل خلية - ت. وتحتوي المنطقة الثابتة (C) على أربعة تكوينات رئيسية. ويشكل جزيء الطرف الأميني الأقصى للجلوبولين المناعي تكوينا رئيسيا شبه ثابت،

مع وجود رابطة ثنائية الكبريت بين السلاسل . وتوجد مفصلة hinge أو بيتيدة ربط connecting peptide، وهى جزئية عبر الغشاء به العديد من الأحماض الأمينية الكارهة للماء hydrophobic وذيل سيتوبلازمي قصير . ويحتوي جزئية عبر الغشاء على أطراف أحماض أمينية موجبة الشحنة، والتي يبدو أنها مسؤولة عن تفاعل مستقبل خلية - ت مع مكونات الغشاء الأخرى .

وبعد مستقبل خلية - ت هو الجزئية المسؤول عن التعرف إلى معقدات معقد التوافق النسيجي الأعظم / والأنتيجين، والتي تكون مختلفة لكل خلية - ت . وبناء عليه، كما هو الحال بالنسبة للجسم المضاد، توجد آليات لتوليد التباين diversity . فلدى الإنسان، توجد جينات ألفا (α) على كروموزوم ١٤ وترتب بطريقة مشابهة لجينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد (الشكل رقم ٢٧، ٣) . ويوجد نحو ١٠٠ قطعة من V_{α} ونحو ١٠٠ قطعة من J_{α} وقطعة مفردة من C_{α} . وترتب على كروموزوم ٧ قطع جين بيتا (B) المتغيرة بطريقة مشابهة لتلك التي وجدت لجين السلسلة الثقيلة للجسم المضاد .



شكل رقم (٢٧، ٣) . تنظيم المورث لجينات مستقبل خلية - ت البشرية . مبين ترتيب قطع الجينات كما وجدت في الخط الوراثي . لاحظ أن جينات سلسلة δ لمستقبل خلية - ت (TCR) توجد خلال موضع ألفا . وتبين المناطق المخططة الأجزاء التي تحتوي على قطع جينات أخرى .

توجد بين ٧٥ و ١٠٠ قطعة لجين V_H ، و ٢ لجين D_H ونحو ١٤ لجين J_H أعلى المسار upstream من قطع جين C_H . ويتشابه موقع جين سلسلة V_H ، الذي يوجد أيضا على كروموزوم ١٣، مع موقع سلسلة λ الخفيفة مع قطعتي Cوظيفيتين، كل منها مشاركة مع ٢ - ٣ من قطع J و ٨ من قطع V المعروفة. ويوجد موقع سلسلة (دلتا δ) بين V_H و J_H . وتوجد ٤ قطع من جين V و ٣ من جين J واثنين من جين D وقطعة مفردة من جين C.

ومن الضروري إعادة الترتيب الوراثي genetic rearrangements لقطع الجين متعدد الخط الوراثي، وهو مشابه في ذلك لما شوهد في خلايا B حيث يكون ضرورياً قبل أن تنتج مستقبلات خلية T الوظيفية. وترتب موقع سلسلة بيتا سابقاً لموقع ألفا، مع ارتباط D_H و J_H كخطوة أولى. ويتبع ذلك بتكوين مخرج V (اتصال قطع جين VDJ معا) ويحدث استبعاد بدائلي allelic exclusion إذا كان مخرج V المتكون وظيفياً. إن إنتاج منتج جين بيتا يستحث إعادة الترتيبات عند موقع ألفا، حيث يتكون مخرج V بارتباط قطعة جين V_H وقطعة جين J_H . وتحتوي النسخة الابتدائية لجينات مستقبل خلية - ت مخرجي V و C مفصولين بمدخل. ويجهز ح ن ر هذا، مثلما هو الحال مع جينات الجلوبيولين المناعي، ليعطي ح ن ر رسول، الذي يترجم بالتالي إلى منتج نهائي. وفي بعض خلايا - ت - المتكشفة يعاد ترتيب موقع سلسلة جاما (٧). أولاً وتتكشف الخلايا الموجودة عليها مستقبل خلية ت وهو $\gamma\delta$. ويتج في هذه الحالة نوع من الجزيء المسكّن silencer molecule ليقف إعادة الترتيب عند موقعي ألفا وبيتا. وعندما يعاد ترتيب قطع جين ألفا، فإن موقع δ يستبعد، لأنه يوجد بين هذه المنطقة من ح ن د. ويضيف الترتيب غير الدقيق وإضافات منطقة الأمين N-region (نوقشت سابقاً بالنسبة للجلوبيولينات المناعية) تنوعاً للتركيبة التي يمكن أن تولد. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام أكثر من قطعة واحدة لجين D_H وجين D_H .

ويوجد لمستقبل خلية - ت عدد أقل من قطع جين V مقارنة بتلك التي توجد في مواقع الجلوبيولين المناعي. وحيث إن أول مستقبلين لتشكيل التمايز CDR، clusters of differentiation receptors يوجدان بين قطعة جين V فإن هذا يفترض وجود تباين أقل في هذه المساحات من مستقبل خلية - ت مقارنة بالجلوبيولين المناعي (الجدول رقم ٢، ٣). ومع ذلك، فيوجد جهد كبير لتكشف التباين في تنابع الحمض الأميني على

مستقبل سي دي آر (CDR) بسبب المشاركة الكبيرة لتوليد التباين واستخدام قطع جين D المتعددة في خلايا - ت. ومن المحتمل أن يكون عدم التوازن هذا في التباين بين CDR1 و CDR2/CDR3 مهماً في التعرف إلى خلية - ت. ويتفاعل مستقبل خلية - ت التي ترتبط بقطع الأنتيجين المشاركة مع جزيئات MHC، مع كل من قطعة الأنتيجين وجزيء MHC. ويعتقد بأن جزء CDR1/CDR2، الذي يظهر تبايناً أقل، بأنه قد يتفاعل مع جزيء MHC وأن CDR3 يتفاعل مع قطعة الأنتيجين.

ولا تعمل في خلية - ت - عدد من العمليات المشاركة في إنتاج الجلوبيولين المناعي. ويتكشف استجابة مناعية يتغير قسم الجسم المضاد المنتج بواسطة خلايا البلازما، بمعنى تحول القسم class switch. ويسمح ذلك بإنتاج مختلف الأنواع المناظرة isotypes التي تكون لها وظائف فعالة مختلفة، أو توزيع نسيجي مختلف. وتكون الوظيفة الفعالة التي تقوم بها خلية معينة من النوع ت متحكماً فيها بنوعية جزيئات سطح تلك الخلية لمختلف الجزيئات، مثل CD₄ أو CD₈ التي ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC، وهذه لا تتغير.

وتبدى خلايا ت ٧.٥ في عدد من الأنواع توزيعاً نسيجياً نوعياً، ومن ثم ثانية فلا توجد آلية لتغير وظيفة خلية - ت - مع تكشف الاستجابة المناعية. وتقوم الجينات الخاصة بالجزء المتغير من الجلوبيولين المناعي أثناء أي استجابة مناعية بعمل طفرات جسمية مفرطة somatic hypermutations. وهذه تعطي جزيئات من الجسم المضاد ذات تنابع ابتدائي متبدل. عندئذ فإن خلايا - ب التي تنتج الآن الجسم المضاد بميل أكبر للأنتيجين سوف تنتخب تفضيلاً، وتكون مسؤولة جزئياً عما يعرف بميل النضج affinity maturation (انظر الفصل الرابع).

ويتضمن التعرف إلى الأنتيجين بواسطة خلايا - ت تعارفاً مشتركاً لجزيئات الأنتيجين ومعقد التوافق النسيجي الأعظم. ويتكشف خلية - ت في الغدة الزعترية thymus تحدث عملية انتخاب (انظر الفصل الرابع) لتؤكد على أن الخلايا التي تنتج، يكون لها نفس النوعية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للذات self MHC وأيضاً إلى أنها لن تدمر مكونات الذات. وإذا سمح لخلايا - ت بأن تطفر جيناتها الخاصة بمستقبل خلية - ت بعد أن تكون قد تركت الغدة الزعترية، فإنها قد تفقد قدرتها على الارتباط

بمعقد التوافق النسيجي الأعظم، أو أن تصبح متفاعلة ضد الذات self-reactive .
وبالتربيط التفاضلي للمنسوخة النووية الابتدائية لجين السلسلة الثقيلة للجلوبيولين
المناعي، يمكن للجلوبيولين المناعي المفرز، أو الموجود بالغشاء، أن ينتج . وهذا بسبب
أن للجسم المضاد وظيفتين :

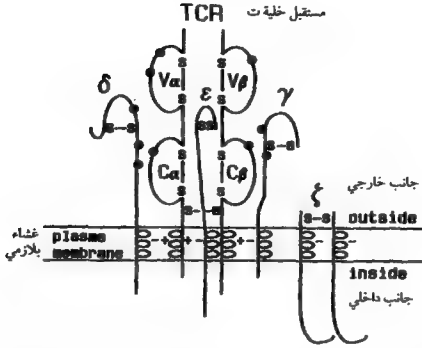
١- تنشيط خلية - ب عندما يرتبط بالغشاء، ٢- في الصورة المفرزة ليقوم بنشاطات
فعالة .

ويعمل المستقبل في خلية - ت كجزء تعرف وتكون الخلية مسؤولة عن
الوظائف الفعالة . وسوف يؤدي إنتاج مستقبل خلية - ت مفرز إلى إنتاج جزئي ليس
له دور واق .

ويعطي مستقبل خلية - ت متباين الجزئين heterodimer تخصصية في التعرف
على الأنتيجين بخلية - ت ولكن تصبح جزيئات غشاء الخلية الأخرى مطلوبة من أجل
أن تعمل خلايا - ت .

ويوجد معقد CD3 (هو T3 لدى الإنسان) على كل خلايا - ت وله تركيب
ثابت . ويتكون من أربع سلاسل ببتيدية غير مرتبطة تساهمياً (ζ , ϵ , δ , γ) وقد ترتبط
مؤقتاً مع ببتيدة أخرى تسمى إيتا (η) (الشكل رقم ٢٨، ٣) . وللجزيئات المكونة
شحنة سالبة في جزئها عابر الغشاء . وقد اعتقد بأنه تكون لهذه أهمية في ارتباط المعقد
مع مستقبل خلايا - ت الذي تكون عليه أطراف كيميائية residues موجبة الشحنة في
المنطقة المناظرة . كما اعتقد بأن معقد CD3 يكون مسؤولاً عن توصيل الإشارة signal
transduction وتكون البقايا الكيميائية الموجودة في التركيب الأساسي السيتوبلازمي
عرضة للفسفرة والتي تستخدم بشيوع كإشارة تنشيط .

وتعتبر CD4 و CD8 (هي T4 و T8 لدى الإنسان؛ L3T4 و Ly2 عند الفأر) جزيئات
تبادلية . وتوجدان على سطح خلايا - ت التي تكون محددة في تعرفها إلى الأنتيجين
بواسطة جزيئات قسم - ٢ وقسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC Class-
II and class I) على الترتيب . ويعد CD4 بروتينا سكريا أحادي الجزئي monomeric
عابر الغشاء، والذي ينطوي إلى أربعة تراكيب رئيسية domains شبيهة بالجلوبيولين
المناعي . أما CD8 فهو ثنائي الجزيئات dimers المرتبطين برابطة ثنائي الكبريت . ولكل



شكل رقم (٢٨, ٣). معقد مستقبل خلية - ت وتشكيل التمايز T-cell receptor/CD3 complex. يُعتبر معقد CD3 وثيق الاتصال مع مستقبل خلية - ت (TCR). إذ تولد إشارة بواسطة ارتباط مادة الوسط ligand بمستقبل خلية - ت (TCR) ويعتقد بأنها تنتقل عبر الغشاء البلازمي. ويمكن لمستقبل خلية - ت متباين الجزئيات أن يُرَحَّل relay هذه الإشارة خلال بروتينات CD3 غير المتغيرة. ويتكون CD3 على الأقل من ٤ بروتينات عابرة الغشاء وهي جاما (γ) ودلتا (δ) وابسيلون (ε) وزيتا (ζ). ويبين في هذا التمثيل البياني معقد TCR / CD3 باستخدام بيتيدات ألفا وبيتا لمستقبل خلية - ت وجزئيات معقد CD3 المشاركة غير تساهميا. ومبين روابط ثنائية الكبريت (S-S) ومواقع التسكر glycosylation (●). وفي خلايا - ت غير الناضجة في الغدة الزعترية قد تحمل سلسلة إيتا (η eta) محل واحدة من سلاسل زيتا (ζ).

سلسلة تركيب أساسي يشبه الطرف الأميني N-terminal للجلوبولين المناعي و تركيب أساسي لا يشبه الجلوبولين المناعي و جزء عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي. وبسبب علاقتهما شبه المطلقة مع قسم معقد التوافق النسيجي الأعظم النوعي، فقد اعتقد بأن هذه الجزئيات ترتبط بمحددات غير متعددة الشكل non-polymorphic determinants موجودة على جزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC). ويمكن أن يثبت هذا التفاعل ارتباط مستقبل خلية - ت بمعقد الأنثيچين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، أو أنه قد يكون له في الواقع وظيفة مساعد مستقبل co-receptor. ففي الحالة الأولى قد

يتفاعل جزيء CD4 أو CD8 مع نفس جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم كمستقبل خلوية - ت (TCR) أو مع جزيء مختلف، وأن هذا التفاعل لا يوُلد الإشارة الاستثنائية؛ بمعنى أنه يثبت فقط التفاعل (أي مستقبل خلوية - ت - TCR مع معقد الأنتيجين / MHC) ومعقد التوافق النسيجي الأعظم. وفي الحالة الأخيرة يرتبط مستقبل خلوية ت و CD4 أو CD8 مع نفس جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم، ولكن عند مواقع مختلفة وأن الإشارة المشاركة التي تتولد تؤدي إلى استحثاث خلوية - ت. وتمتلك خلايا - ت التي لها مستقبل $\alpha\beta$ أي من CD4 أو CD8 على حين أن قلة من خلايا - ت التي لها $\gamma\delta$ قد اتضح أنها تكون CD8⁺ ولا يبدو أنها تمتلك جزيء CD4.

وقد يشارك أيضا عدد من جزيئات الالتصاق adhesion، غير المفهومة جيدا، في التفاعل بين خلوية - ت وهدفها. وتساعد هذه الجزيئات، بما فيها CD2 (وهو أنتيجين-٢ المرتبط بوظيفة الخلية البيضاء CD11b (LFA-2) leucocyte function associated antigen - 2) في المساعدة على استقرار ارتباط مستقبل خلوية - ت (TCR) بالهدف ولكنها سوف لا تشارك بشيء في نوعية التفاعل. ويتفاعل CD2 مع CD58 (LFA - 3) ويرتبط CD11b / CD18b بجزيء الالتصاق للدخل خلوي - ١ (ICAM - 1).

معقد التوافق النسيجي الأعظم

Major Histocompatibility Complex

يعتبر معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) جزءا من المورث genome الذي يُشَقَّر لمركبات لها أهمية في التعرف المناعي - مشتملة على التفاعلات بين الخلايا الليمفاوية وأنواع الخلايا الأخرى. كما أنه يشترك أيضا في رفض زراعات الأنسجة المتباينة rejection of allograft. وقد درس معقد التوافق النسيجي الأعظم لعدد من الأنواع، لكن أغلب ما يعرف عن الفأر والإنسان.

ويحتوي المعقد الجيني على عدد كبير من جينات الفرد، التي يمكن أن تجمع في ثلاثة أقسام، على أساس تركيب متجانها ووظيفتها. ويطلق على منتجات الجينات أحيانا اسم أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC antigens لأنها كانت

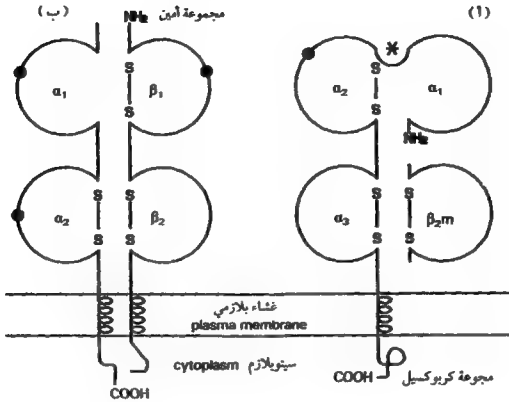
الأولى التي أمكن تحديدها بالتحليل المصلي، بمعنى استخدام الأجسام المضادة. وتشترك جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم في التعرف المناعي، وذلك بتقديم قطع الأنتيجين لخلايا - ت. وترتبط جزيئات قسم ١ من MHC مع الببتيدات المنتجة من البروتينات المتكونة داخليا، بمعنى البروتين الفيروسي، وتقوم بتقديمها لخلايا - ت CD 8⁺. وتؤخذ الأنتيجينات الخارجية exogenous، أي المادة الغريبة المأخوذة إلى داخل الخلية بالابتلاع الداخلي endocytosis، داخل الخلايا وتقدم الببتيدات الناتجة بواسطة جزيئات القسم ٢ من MHC لخلايا - ت CD 4⁺. وقد عملت خرائط حديثة على MHC لجينات أخرى تؤدي دورا في توليد قطع الأنتيجين.

ويعرف معقد التوافق النسيجي الأعظم لدى الإنسان بالخلية البيضاء البشرية مجموعة أ (إتش إل إيه HLA) human leucocyte group A ويشار إليها عند الفأر باسم التوافق النسيجي إتش - ٢ (H-2). وتوجد مواضع أخرى للتوافق النسيجي (مثل - إتش ١ - أو إتش ٣ - وإتش ٤ الخ) (H-1, H-3, H-4...etc) والتي تعمل وسيطا في رفض الأعضاء المزروعة graft، ولكن التفاعلات التي تستحثها تكون أضعف بكثير. وهذه ما تسمى بأنتيجينات التوافق النسيجي الصغرى minor histocompatibility وهي لا تدخل في التعرف المناعي للكائنات الممرضة.

تركيب وتوزيع أنتيجين التوافق النسيجي الأعظم

MHC Antigen Structure and Distribution

يتكون جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم - ١ ثنائي الجزيئات من ببتيدة عبر الغشاء المسكّرة glycosylated ذات وزن جزيء ٤٥٠٠٠، ويشفر لها خلال معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهي غير مرتبطة تساهميا إلى ببتيدة وزنها الجزيئي ١٢ كيلو دالتون (KD)، وهي الجلوبيولين الدقيق بيتا - ٢ microglobulin β_2 (الشكل رقم ٢٩، ٣). ويوجد هذا البروتين الكروي globular المكون بهاتين الببتيدتين، فعليا على سطح كل الخلايا ذات النواة لدى الإنسان. ويكون الجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ مطلوبا من أجل تجهيز processing والتعبير عن الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم على غشاء الخلية. وللجزيء الكامل أربعة تراكيب أساسية خارج خلوية، ثلاثة تكونت

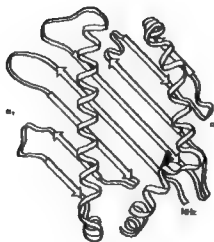
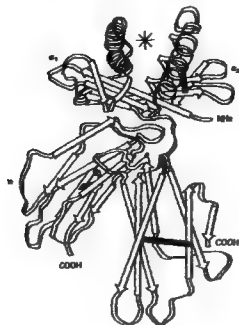


شكل رقم (٢٩، ٣). تركيب جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC. تمثيلات بيانية في (أ) جزيئات قسم ١ و (ب) جزيئات قسم ٢ كما وجدت في الغشاء البلازمي. إذ تنطوي البروتينات السكرية المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى ثلاثة تكوينات رئيسية كرية (ألفا ١ وألفا ٢ وألفا ٣) مسموكة في موضعها بروابط ثنائي الكبريت ويتفاعلات غير تساهمية. وتوجد هذه التكوينات الرئيسية الكرية على السطح الخارجي للخلية. كما يوجد ذيل سيتوبلازمي قصير وجزء عابر للغشاء. ويرتبط الجلوبيولين الدقيق - بيتا ٢ إم (β 2m) غير تساهميا مع التكوين الرئيسي ألفا ٣. ويتكون جزيء قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم من بيتيدتين مشاركتين غير تساهميا هما ألفا وبيتا. وتتكون كل بيتيد من تكوينين رئيسيين خارج خلويين وجزء عابر للغشاء وذيل سيتوبلازمي. ويحتوي كلا الجزئين على مكونات كرويهيدراتية مرسومة depicted على شكل دوائر سوداء. وقد بين تصوير الأشعة السينية للبلورات X-ray crystallography أنه يوجد شق ارتباط الأنتيجين antigen-binding cleft الذي يتكون بواسطة التكوينين الأساسيين ألفا ١ وألفا ٢ (●). وقد استنتج inferred شقا مماثلا على جزيئات قسم ٢ وذلك من مقارنات التابع.

بمعقد التوافق النسيجي الأعظم المشفرة لسلسلة ألفا، أو السلسلة الثقيلة وواحد بواسطة الجلوبولين الدقيق من نحو ٣٠ حمضاً أمينياً وذيلاً سيتوبلازمياً. وقد نشر چوركمان وزملاؤه Bjorkman and colleagues في أواخر ١٩٨٠ التركيب البلوري لجزء قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن هذه الدراسات وغير هاتم توضيح التركيب الرابعي tertiary لجزئ قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ٣، ٣٠). وللجزء الخارج خلوي منطقة تشبه الجلوبولين المناعي تتكون من التكوين الرئيسي ألفا ٣ و٣، والجلوبولين الدقيق بيتا ٢ ومنطقة ربط الببتيدة المكونة بواسطة التكوينين الرئيسيين ألفا ١ وألفا ٢. وتطوى الهياكل عديدة الببتيد للتكوينات الرئيسية ألفا - ٢ بطريقة ما بحيث أنها تُكوّن رصيفا platform من صفيحة بيتا المطوية المدعمة لشق ربط الببتيدة. وتتكون جوانب هذا الشق بواسطة حلزونين ألفا (α helices) واحد من ألفا - ١، وثنان من ألفا - ٢. وداخل هذا الشق تُعلّق قطع الأنتيجين وتقدم لخلايا-ت. وتتكون جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي من سلسلتين من عديد الببتيد (ألفا من ٣٤ كيلو دالتون وبيتا من ٢٨ كيلو دالتون) مسموكتين معا بتفاعلات غير تساهمية (الشكل رقم ٢٩، ٣). ولها توزيع خلوي محدود جدا، إذ تكون مقصورة فقط لسطح خلايا معينة من النظام المناعي. وفي الإنسان، توجد عادة على الخلايا الليمفاوية - ب واللاقمات الكبيرة ووحدات الخلية والخلايا الليمفاوية - ت المنشطة. ولكل سلسلة عديد ببتيد تكوينان رئيسان خارج خلويين وجزء عابر للغشاء وذيلى سيتوبلازمي. ولم يحصل على جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي متبلورة، ولكن يعتقد من تشابهها في تتابع الحمض الأميني مع قسم ١ بأن لها تركيبا رباعيا مماثلا.

تنظيم الجين Gene Organization

توجد الجينات التي تشفر code لأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) على ذراع قصير من كروموزوم ٦. وتترتب فوق منطقة بين ٢٠٠٠ كيلو و ٤٠٠٠ كيلو من أزواج القواعد المحتوية على ح ن د كاف لما يزيد على ٢٠٠ جين. وتوجد جينات معقد التوافق النسيجي الأعظم خلال مناطق تعرف بأ، ب، ج، د (الشكل



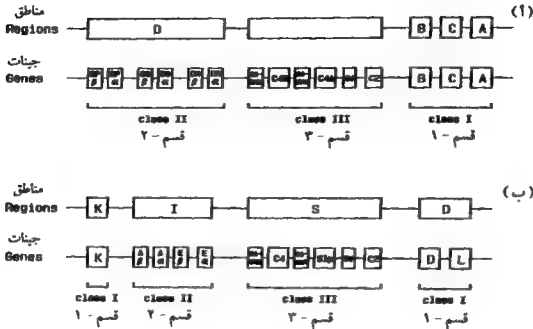
شكل رقم (٣٠، ٣). التركيب الرابعى لجزيئات قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم tertiary structure of MHC class I molecules. تم بيان نمط الطي الببتيدي من دراسات تصوير الأشعة السينية لبلورات جزيء قسم ١- من معقد التوافق النسيجي الأعظم المشطور بالإنزيمات من سطح الخلية. (أعلى) منظر جانبي به يكون الجزء الأقرب من القشاء نحو القاع. ويتوضع شق بيتيلة الارتباط (*) المكون من حلزونات helices ألفا (لفات) على رصيف صفيحة بيتا المطوية pleated (الأسهم) (القاع) منظر قمي ينظر لأسفل على شق بيتيلة الارتباط. ومثلة الروابط ثنائية الكبريت بالخطوط السوداء المصمتة (يتصرف من تصريح من جور كمان بي جين وشركاه

رقم ٣١، ٣). فالجين الخاص بمعقد التوافق النسيجي قسم ١ الذي يشفر للسلسلة الثقيلة يوجد في مناطق أ، ب، ج، على حين يشفر للجلوبولين الدقيق بيتا ٢ في مكان آخر في المورث genome. وتوجد الجينات التي تشفر لجزيئات قسم ٢ خلال منطقة د. ويوجد ثلاثة جزيئات من قسم ٢ هي DR، DQ، DP. وتشفر جينات قسم ٣ لعدد من مكونات المكمل وجزيئات أخرى التي تتجمع معا في منطقة بين ب، د. ويحتوي معقد H-2 على كروموزوم ١٧ على نفس أنواع الجينات، لكنها مرتبة باختلاف قليل. وتوجد جينات قسم ١ في مناطق D، K اللتان تكونان كلاهما على أقصى طرف في الموقع. وتحتوي منطقة I على الجينات التي تشفر لجزيء قسم ٢ E، A ويشار إليهما أحيانا I-E، I-A. وتعرف أحيانا جزيئات قسم ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم بأنتيجينات أي إيه Ia (أي المرتبطة بالمناعة immune-associated) بسبب أنها تشفر بواسطة منطقة إتش ٢ - أي H-2I. كما توجد أيضا منطقة لدى الفأر تشفر لجزيئات قسم ٣ تعرف بمنطقة إس (S).

وقد أمكن حديثا تحديد موقع الجينات الخاصة بالجزيئات المسؤولة عن إنتاج ونقل الببتيدات المقدمة بواسطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC داخل مناطق قسم ٢ من MHC للإنسان والفأر. كما توجد جينات أخرى داخل MHC أغلبها لا دخل لها بدفاعات العائل. وتوجد استثناء من ذلك الجينات الخاصة بنوعي عامل تفرح السرطان وبروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins ولم تعمل خرائط لكل معقد التوافق النسيجي الأعظم، وتوجد احتمالية قوية على أن عددا من الجينات الأخرى تتركز في هذه المساحة.

الوظيفة Function

يوجد عدد مختلف من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسمي ١ و ٢ ولتلك الجزيئات الخاصة بكل قسم تركيب أساسي مشابه. ومع ذلك فيمكن اكتشاف اختلافات تركيبية دقيقة في التكوينات الأساسية ألفا - ١ وألفا - ٢ من جزيئات قسم - ١ وفي التكوينات الرئيسية ألفا - ١ وبيتا - ١ من جزيئات قسم - ٢. وترجع التباينات الموجودة إلى اختلاف في تتابع الحمض الأميني، ويمكن كشفها مصليا. وسوف تعطي



شكل رقم (٣١). خريطة جينية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم major histocompatibility complex (MHC). خريطة (أ) لمعقد التوافق النسيجي للإنسان (HLA) و (ب) للفئران (H2). وتحتوي كل منطقة على عدد من الجينات التي تنتج بروتينات معينة. (أ) توجد جينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة (HLA) على كروموزوم ٦. وتشفر لعديدات الببتيد للسلسلة الثقيلة قسم ١ بواسطة جينات موجودة في مناطق أ، ب، ج. وتحتوي المنطقة على الجينات التي تنتج كلا السلسلتين من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسمي ١، ٢، DP, DQ, HLA, DR. ولا يوجد اختصار معين بالحروف لمنطقة HLA للشفرة لجزيئات قسم ٣. وتشتمل جينات قسم ٣ تلك الخاصة بمكونات المكمل C4 وعامل C2, (B2) B و كذلك أيضا بصورتي انزيم السيروتروم cytochrome (21-OH) 21-hydroxylase, P₂₁ (ب) ويوجد معقد H-2 على كروموزوم ١٧. ويحتوي الموضعان المتصلان من قسم ١ (D, K) على ثلاثة جينات هي D, K, L. وتحتوي منطقة الجينات قسم ٢ التي تشفر لكلا سلسلتى الجزيئات قسم ٢ E, A. وتوجد جينات قسم ٣ في منطقة ٢ والتي تشمل Stp بالإضافة لتلك الموجودة لدى الإنسان. و Stp عبارة عن بروتين مرتبط بالجنس Sex-linked غير معروف الوظيفة والذي يوجد فقط لدى سلالات معينة من ذكور الفئران. وفي كلا النوعين وجدت جينات كاذبة pseudogenes في مناطق كل من قسمي ١ و ٢. علاوة على ذلك، فإن الجينات المشفرة لعامل قرح السرطان tumor necrosis factor بين مناطق قسمي ١ و ٢. وتوجد عند الطرف ٣ من المعقد منطقة تحتوي على جينات تشبه قسم ١ تعرف لدى الفأر باسم Qa (غير ميتة). وهناك يظهر عدد من هذه الجينات (على الأقل ٢٠ عند الفأر) لكن قلة فقط التي تعطي متجا. ومن غير المعروف وظيفة هذه الجزيئات.

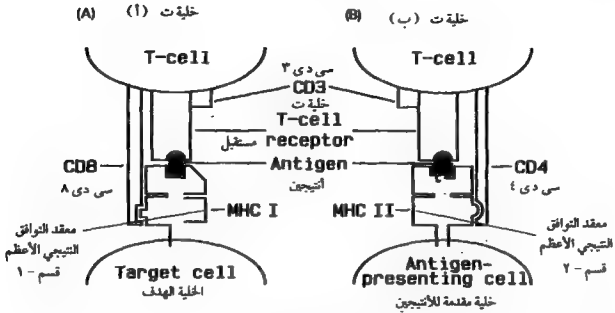
البقايا الكيميائية residues المتغيرة أشكالاً ثلاثية البعد three - dimensional على جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم . وحيث إن أغلب البقايا الكيميائية المسؤولة تُكوّن جزء ١ من شق بيتيدة الارتباط فإن هذا سوف يؤثر في الطريقة التي ترتبط بها قطع الأنتيجين مع جزيء معقد التوافق النسيجي ، بمعنى أن الجزيئات المختلفة لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، سوف ترتبط ببيتيدات مختلفة .

وتوجد هذه الاختلافات ، ليس فقط بين مختلف جزيئات قسمي ١ و ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم للفرد ، ولكن أيضا بين نفس الجزيئات في أفراد مختلفة . ولذا يمكن التعرف إلى أشكال عديدة مختلفة من هذه الجزيئات في عشيرة والتي تكون عالية التغير الشكلي polymorphic . ولذا فإنه من غير المرجح عالياً على أن فردين سوف يكون لديهما بالضبط نفس أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم . ويمكن إعطاء جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم لفرد معين ، لمجموعته الصبغية الأحادية haplotype علامات designations باستخدام كواشف تنويع الأنسجة tissue typing وبذا فإن كل كروموزوم لأي فرد سوف يكون لديه الجينات التي تشفر لجزيء DR , DQ , DP , Co - dominant , C , B , A ، وجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم تشاركية السيادة . وتبعاً لذلك ، فإن لهذا فإن نواتج كلا البديلين alleles تكون معبرة على سطح الخلية . وبهذا فإن كل الخلايا ذات النواة في الجسم سوف تعبر نسخاً متعددة من الجزيئات اثنين HLA A- ، واثنين HLA - B واثنين HLA - C . وسوف يوجد على بعض الخلايا أيضاً جزيئات DR DP HLA-DP التي كانت مورثة من كلا الأبوين . ويعود تعدد شكل الخرائط أساساً إلى التكوينات الأساسية ألفا - ١ وألفا - ٢ من جزيئات قسم - ١ من معقد التوافق النسيجي وإلى التكوينات الأساسية ألفا - ١ وبيتا - ٢ من قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم . وتكون باقي الجزيئات محفوظة conserved . وحيث إن CD8 CD4 ، تكون وحيدة الشكل monomorphic فإنه من المرجح أنها ترتبط بالمناطق المحفوظة . ويقترح الدليل التجريبي أن CD8 يرتبط على التكوين الأساسي ألفا - ٣ من جزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم و CD4 لموقع التكوينات الأساسية ألفا - ٢ - بيتا - ٢ من جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم .

وتعتبر أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم أساسية، للتعرف المناعي immune recognition بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت والتي تكون قادرة فقط على الارتباط بالأنتيجينات، عندما تشبك مع هذه الجزئيات. وتكون أنتيجينات مختلف أقسام معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة في التحديد restriction لمختلف أنواع وتحت مجموعات خلية - ت. وتعرف الخلايا الليمفاوية ت، والتي تمتلك جزيئات CD4 إلى سطوحها، على الأنتيجين بالاشتراك مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على حين تتحدد تلك الخلايا التي تمتلك جزيئات CD8 بجزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتقوم تحت مجموعات subsets الخلايا الليمفاوية - ت بأداء مختلف الوظائف، ولكن تقسيم العمل ليس مطلقا. والشئ المشترك بينها هو أنها تتعرف، من خلال مستقبلها المعقد لخلايا - ت (CD3, CD4, CD8, TCR)، إلى قطع الأنتيجين بالمشاركة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ٣, ٢٢). وبمصطلحات عامة، فإن الخلايا موجبة CD4 تنتج الليمفوكاينات، التي تستحث وتدعم إنتاج خلايا الجهاز المناعي، على حين أن الخلايا الموجبة CD8 تكون متورطة في تدمير الخلايا المصابة بالفيروسات. وتعد أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة عن جعل العمليات أكثر كفاءة. وهي ترشد الخلايا الليمفاوية - ت لسطح الخلية الهدف، حيث تقوم بوظائفها بكفاءة. أكبر.

وتتكاثر الفيروسات داخل خلايا العائل، وتصبح أثناء هذه العملية قطعا من البروتينات الفيروسية شاذة مع جزيئات قسم - ١ التوافق النسيجي الأعظم. ويعدنذ تقل هذه المعقدات لسطح الخلية المصابة. وتعرف خلية - ت CD8 إلى هذا المعقد، وتدمر الخلايا المصابة من قبل أن تتمكن من تحرير خلفة progeny الفيروس. وإذا استطاعت خلية - ت أن ترتبط ببروتينات كاملة intact، ليست شاذة مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم، عندئذ يمكن أن يرتبط الفيروس الحر، وسوف ينشط استبعاد الخلية المصابة، والعد الضخم من الفيروسات التي تنتجها. وبذا يكون التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم لقطع البيتد مسؤولاً عن توجية الخلايا الفعالة effector للأهداف المصابة. وتكون لهذه الخلايا السامة cytotoxic أيضاً القدرة على تدمير أنسجة الأعضاء المزروعة grafts من ما نحين غير متوافقين incompatible.



شكل رقم (٣، ٣٢). الجزيئات المسؤولة عن التعرف إلى خلية - T-cell molecules involved in - T-cell

recognition التعرف خلية - T فقط إلى الأنتيجين المشبوك بمتجات من معقد التوافق النسيجي الأعظم بمعنى تعرف محدد restricted recognition بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC. وعادة يكسر الأنتيجين إلى قطع صغيرة ، تصبح مشبوبة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ويفرض نوع الأنتيجين والطريق التي يدخل بها للخلية، ما إذا كان مشبك مع قسم ١ - أو قسم ٢ - من معقد التوافق النسيجي، الأعظم (١). ويتم التعرف إلى قطع الأنتيجين التي تشبك بجزيئات قسم ١ بواسطة خلايا - T التي تمتلك جزيء CD8. ويعتقد أن جزيء CD8 يرتبط مع الأنتيجين المحدد determinant غير متعدد الشكل على جزيء قسم ١ - . ويرتبط مستقبل خلية - T بالأنتيجين الذي يكون ممسوكا في الشق المتكون من التكوئين الرئيسيين ألفا - ١ وألفا - ٢ في جزيء قسم ١ - لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ولجزيء قسم ١ - المعقد التوافق النسيجي الأعظم نفسه. ويولد تفاعل مستقبل خلية - T مع الأنتيجين / قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم و CD8 مع جزيء قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، إشارة signal التي من المحتمل أن تنتقل إلى الخلية بمعقد CD3. المشبك (ب) يتم التعرف إلى قطعة الأنتيجين المشبوبة مع جزيئات قسم ٢ - لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بواسطة خلايا - T التي تمتلك CD4 على سطوحها. ومرة ثانية يرتبط مستقبل خلية - T بكل من الأنتيجين وجزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم CD3 المسؤولين عن توصيل الإشارة. وفي كلتا الحالتين سوف تعرف خلية - T فقط إلى الأنتيجين الذي يوجد على سطح خلية، أي حيث توجد جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم.

وتنتج الخلايا موجبة CD4 جزيئات تستحث نمو وتمايزها الخلايا الأخرى . وتعد هذه الجزيئات فعالة جدا على مدى مسافات قصيرة ، حيث إنها ستكون أكثر تركيزا وسوف يحدث هذا عندما تنضمان فعلا خليتين مسؤولتين معًا ، أو تقتربان معا بشدة . وسوف يزيد بشدة استحثاث خلايا - ت التي تمتلك CD4 بواسطة قطع من الأنثيين على سطح خلية مستجيبة responsive أو على سطح الخلية بالقرب من الخلية المستجيبة ، من فعالية جزيئات الرسول messenger المستجة بواسطة خلية - ت .

ويؤكد امتلاك أي فرد لعدد من مختلف من جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ١ ، ٢ ، على أن واحدا من هذه الجزيئات على الأقل سوف يكون قادرا على أن يرتبط بببتيدة من العامل المعدى . وبناء عليه فسوف تولد استجابة مناعية ، لإزالة المادة الغريبة وسوف يحى التعدد الشكلي polymorphism الأنواع ، حيث إنه من المرجح على الأقل أن بعض الأفراد من الأنواع species سوف تكون قادرة على الاستجابة للمرض معين .

العائلة العليا لجين الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin gene superfamily

تشارك العديد من الجزيئات السابق ذكرها في عائلات تركييبية معينة ، وبذلك يعتقد بأنها تطورت من سلف جيني مشترك . كما تطورت جزيئات أخرى للتعرف المناعي وللالتصاق وللارتباط ، وكذلك العديد أيضا من خارج الجهاز المناعي ، يبدو ظاهريا أنها اشتقت أيضا من هذا المنشأ precursor . وتعتبر هذه الجزيئات أعضاء في العائلة العليا للجلوبيولين المناعي immunoglobulin superfamily وتضم جيناتها العائلة العليا لجين الجلوبيولين المناعي immunoglobulin gene superfamily . ويعتبر أفراد العائلة العليا للجين ذات علاقة تطورية ، ولذلك فهي تشارك تشابهات تركييبية ، لكنها لا تحتاج إلى أن تكون على نفس الكروموزوم ، أو أن تؤدي بالضرورة نفس الوظائف . وتمتلك أفراد العائلة العليا للجلوبيولين المناعي واحدا على الأقل من التكوينات الرئيسية للجلوبيولين المناعي ، أو وحدة تماثل homology unit ويحتوي أي تكوين أساسي domain للجلوبيولين المناعي ما بين ٧٠ إلى ١١٠ من مكونات الحمض الأميني ، التي تتخذ تركيبا

كربا رابعاً محتويًا على الطيِّ المميِّز للجسم المضاد ومحتويًا على صفيحتين بيتا مطويتين pleated ومتوازيتين عكسياً antiparallel ، كما توجد أيضًا اربطة ثنائية الكبريت محافظة . ويمكن للتكوينات الرئيسية للجلوبولين المناعي ، أن تكون مشابهة للتكوينات الأساسية للجلوبولين المناعي المتغيرة variable أو الثابتة constant التي تختلف في عدد الشرائط strands ؛لتي تسبب طي الجلوبولين المناعي ، وأيضًا في طول الغرز التي توصل شرائط بيتا معا . ويوجد نوع ثالث من التكوين الرئيسي ، يسمى H ، ويوجد لدى بعض الأفراد ، وهو أقصر وأكثر تكتلا من النوعين الآخرين .

ويعتبر أغلب أفراد العائلة العليا للجلوبولين المناعي جزءًا متكاملًا integral من السكريات البروتينية للغشاء البلازمي ، حيث تكون هي والتكوين الرئيسي للجلوبولين المناعي في المنطقة الخارج خلوية . كما أنها تمتلك أيضًا جزءًا عابرا للغشاء محتويًا على مكونات من الحمض الأميني كارهة للماء hydrophobic وذيلًا سيتوبلازمياً . وكثير من الأفراد أحادية الجزئيات monomers والبعض ثنائي الجزئيات وأخرى تكون أجزاء من معقدات كبيرة (الشكل رقم ٣٣، ٣) .

ويشارك أفراد العائلة العليا للجلوبولين المناعي في وظائف متباينة ، قبل عملها كمستقبل للمادة الغريبة في تكوين الغضروف cartilage ولذلك يقترح وجود تنوع في التركيب العام . وتعتبر كل من الجلوبيولينات المناعية ، ومستقبلات خلية = ت وجزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ١- وقسم ٢- أعضاء في العائلة العليا . كما أن جزئيات أخرى مشاركة مع الجزء المناعي ، مثل سي دي-٤ ، سي دي-٨ وسي دي ٢٨ وسي دي ٣٠ &c تعتبر أيضًا أعضاء . وتشمل العائلة العليا عددًا من جزئيات المستقبل تشارك مع الجهاز المناعي ، مثل المستقبلات العديدة للجلوبولين المناعي polyigrecpters ومستقبلات لعوامل معينة لاستحثاث المستعمرات ومستقبلات القطعة المتبلورة في جاما σ Fc ، كما تعد بعض الأعضاء مسؤولية عن تفاعلات الخلية - الخلية في الجهاز العصبي ، مثل التصاق جزئي الخلية العصبية neural cell adhesion molecule (NCAM) والميلين المرتبط بالبروتين السكري myelin associated glycoprotein (MAG) وغيرها ، في نمو الخلية وتمايزها ، مثل مستقبل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية .

مراجع مختارة

- Allison J.P., Havran W.L. 1991: The immunobiology of T cells with invariant $\gamma\delta$ antigen receptors. *Annual Review of Immunology* 9: 679-705.
- Alzari P.M., Lascombe M-B, Poljak R.J. 1988: Three dimensional structure of antibodies. *Annual Review of Immunology* 6: 555-580.
- Ashwell J.D., Klausner R.D. 1990: Genetic and mutational analysis of the T-cell antigen receptor. *Annual Review of Immunology* 8: 139-167.
- Benoist C, Mathis D. 1990: Regulation of major histocompatibility complex class II genes: X, Y and other letters of the alphabet. *Annual Review of Immunology* 8: 681-715.
- Berck C, Milstein C. 1987: Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response. *Immunological Review* 96: 23-41.
- Bierer B.E., Sleckman B.P., Ratnofsky S.E., Burakoff S.J. 1989: The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T-cell activation. *Annual Review of Immunology* 7: 579-599.
- Bjorkman P.J., Parham P. 1990: Structure, function and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annual Review of Biochemistry* 59: 253-288.
- Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., Bennett W.S., Strominger J.L., Wiley D.C. 1987: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 329: 506-512.
- Blackman M, Kappler J., Marrack P. 1990: The role of the T-cell receptor in positive and negative selection of developing T cells. *Science* 248: 1335-1341.
- Brown J.H., Jardetzky T., Saper M.A., Samraoui B., Bjorkman P.J., Wiley D.C. 1988: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature* 332: 845-850.
- Clevers H., Alarcon B., Wileman T., Terhorst C. 1988: The T-cell receptor/CD3 complex : a dynamic protein ensemble. *Annual Review of Immunology* 6: 629-662.
- Davis M.M. 1990: T-cell receptor gene diversity and selection. *Annual Review of*

Biochemistry 59: 475-496.

David M.M., Bjorkman P.J. 1988: T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 334: 395-402.

Erlich H.A., Gyllenstein U.B. 1991: Shared epitopes among HLA class II alleles: gene conversion, common ancestry and balancing selection. *Immunology Today* 12: 411-414.

Esser C., Radbruch A. 1990: Immunoglobulin class switching: molecular and cellular analysis. *Annual Review of Immunology* 8: 717-735.

French D.L., Laskov R., Scharff M.D. 1989: The role of the somatic hypermutation in the generation of antibody diversity. *Science* 244: 1152-1157.

Hunkapiller T., Hood L. 1989 : Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Advances in Immunology* 44: 1-63.

Lai E., Wilson R.K., Hood L.E. 1989: Physical maps of the mouse and human immunoglobulin-like loci. *Advances in Immunology* 46: 1-60.

Lawlor D.A., Zemmour J., Ennis P.D., Parham P. 1990: Evolution of class I MHC genes and proteins: from natural selection to thymic selection. *Annual Review of Immunology* 8: 23-63.

Lopez de Castro J.A. 1989: HLA-B27 and HLA-A2 subtypes: structure, evolution and function. *Immunology Today* 10: 239-246.

Marrack P., Kappler J.W. 1986: The antigen-specific, major histocompatibility complex-restricted receptor on T-cells. *Advances in Immunology* 38: 1-30.

Porcelli S., Brenner MB., Band H. 1991: Biology of the human $\gamma\delta$ T-cell receptor. *Immunological Reviews* 120: 137-183.

Raulet D.H., 1989: The structure, function and molecular genetics of the $\gamma\delta$ T-cell receptor. *Annual Review of Immunology* 7: 175-207.

Tonegawa S. 1983: Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575-581.

Trowsdale J., Ragoussis J., Campbell R.D. 1991: Map of the human MHC. *Immunology Today* 12: 443-446.

Van Regenmortel M.H.V. 1989 : Structural and functional approaches to the study of protein antigenicity. Immunology Today 10: 266-272.

Von Boehmer H., Kisielow P. 1990: Self-nonself discrimination by T-cells. Science 248: 1369-1373.

المناعة المكتسبة

Acquired Immunity

- الأنسجة المسؤولة عن التفاعلات المناعية ● تكشف الجهاز المناعي ● خط سير الخلايا الليمفاوية ● الانتخاب النسيلي ● التنشيط الخلوي ● المناعة السائلة ● المناعة الوسيطة بالخلية ● توليد الاستجابات المناعية ● التحكم في الاستجابات المناعية ● مراجع مختارة .

إن الأحياء الدقيقة التي تتغلب على overcome أو التي تراوغ circumvent آليات الدفاع الطبيعية غير النوعية، أو تلك التي تُعطى عمداً، مثل التطعيم النشط active vaccination، تأتي في مواجهة خط الدفاع الثاني للعائل - المناعة المكتسبة acquired immunity . ولإعطاء تعبير عن هذا الشكل المكتسب من المناعة، فإنه من الضروري على مولدات الضد (أنتيجينات) الكائن الدقيق الغازي، أن تأتي على اتصال بخلايا الجهاز المناعي (اللاقمات الكبيرة والخلايا الليمفاوية) ومن ثم تبدأ في استجابة مناعية نوعية ضد المادة الغريبة . وتكون الخلايا المستجيبة سابقة التأهيل precommitted بسبب مستقبلات receptors سطوحها، للاستجابة لتكوين فوقي epitope بعينه على سطح مولد الضد . وتأخذ هذه الاستجابة شكلين يتكشfan عادة متوازيين . ويتوقف الجزء الذي يؤديه كلاهما على عدد من العوامل متضمنة طبيعة مولد المضاد، وطريق route الدخول والشخص الذي أصيب وينتج وجود شكلين للمناعة المكتسبة السائلة humoral والوسيطة بالخلية cell mediated من وجود قسمين رئيسيين من الخلايا الليمفاوية lymphocytes ؛ خلايا - ب B cells وخلايا - ت T-cells .

وتعتمد المناعة السائلة على ظهور بروتينات سكرية glycoproteins في الدم تعرف بالأجسام المضادة antibodies أو الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins. وتنتج هذه المركبات بواسطة خلايا بلازما plasma cells تلك التي تكون قد تكشفت من خلايا - ب، والتي ترتبط combine نوعيا مع مولد الضد الذي استحث إنتاجها. ويمكن أن يؤدي الاتحاد إلى عدد من العواقب consequences. فمثلا قد تصبح جزيئات، أو دقائق مولد الضد الأنيجين متكتلة clumped أو قد تتعادل neutralized سموها، وقد تؤخذ بالخلايا المبتلعة ويسر هضمها لاحقا، على حين أن مولدات الضد مثل الخلايا، أو البكتريا، قد تتحلل أيضا نتيجة لتنشيط المكمل.

وإنه من الجدير بالذكر ملاحظة أن استجابة الجسم المضاد، إن هي إلا تفاعل فسيولوجي، نتيجة لدخول مادة غريبة إلى الجسم، بغض النظر عما إذا كانت ضارة أم لا. وفضلا عن ذلك، فإنه يمكن توليد الأجسام المضادة ضد مولدات الضد الداخلية internal antigens، التي تكون قد تحررت من الأحياء الدقيقة المحطمة، أو التي تنتج أثناء دورتها التكاثرية. وتكون مولدات الضد هذه في الأحياء الدقيقة السليمة، غير معرضة inaccessible للجسم المضاد، الذي بناء على ذلك، لا تستطيع أن تؤدي دورا واقيا. حتى إن الأجسام المضادة الموجهة ضد التراكيب السطحية، يمكن أن تكون غير فعالة ineffective إذا لم ترتبط بمواقع معينة، أو إذا كانت من نوع منظر isotype لا يمكنها أن تؤدي وظيفة فعالة، تمكنها من إزالة مولد الضد. وبناء عليه، فإن وجود أجسام مضادة في أي فرد ضد كائن دقيق، لا تعني بالضرورة أنه منيع immune إذ يجب أن تبين الأجسام المضادة أنها قادرة على معادلة، أو تدمير الكائن المعدي.

وقد أطلق مصطلح المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated أصلا لتصف التفاعلات المحددة localized ضد الكائنات، والتي تكون وسيطة بواسطة خلايا - ت الليمفاوية والمبتلعات، ولا تكون وسيطة بالجسم المضاد. أما الآن فإنها تستخدم لتصف أي استجابة، بحيث يؤدي فيها الجسم المضاد دورا ثانويا subordinate. وتعتمد المناعة الوسيطة بالخلية أساسا على تكشف development خلايا - ت التي تستجيب نوعيا للعامل المستحث، والتي تكون بصفة عامة نشيطة ضد الكائنات الداخلة خلوية intracellular. ويمكن أن تتفاعل الخلايا الفعالة effector مباشرة مع الخلايا

المصابة وتدمرها، بمعنى التأثير السام للخلية cytotoxic، أو تتجج مركبات من شأنها أن تستحث خلايا أخرى، لتدمر الطفيل الداخل خلوي.

ويمكن أن تُكتسب مناعة نوعية بطريقتين رئيسيتين: (أ) يمكن أن تستحث بالإصابة الإكلينيكية الظاهرة overt أو بالإصابة الإكلينيكية غير الظاهرة inapparent أو بالتحصين الصناعي المتعمد deliberate artificial immunization وهذه هي **المناعة المكتسبة النشطة** active acquired immunity والتي تتناقض مع (ب) **المناعة المكتسبة السالبة** passive acquired immunity وهي عبارة عن نقل الأجسام المضادة مسابقة التكوين pre - formed إلى فرد غير منيع، وذلك بواسطة الدم، أو مكونات المصل، أو بالخلايا الليمفاوية.

وتقع المناعة المكتسبة النشطة actively acquired immunity الناتجة من العوامل العديدة في مجموعتين عامتين: فبعض الإصابات، مثل الدفتيريا diphtheria والسعال الديكي whooping cough والغدة النكفية mumps تستحث عادة مناعة طويلة الأمد long lasting. أما غيرها مثل الزكام العادي common cold والإنفلونزا والالتهاب الرئوي بالميكروبات الرئوية pneumococcal pneumonia فإنها تكتسب مناعة تبقى لوقت قصير فقط. ويرجع فشل المجموعة الثانية للإصابة في استحثاث مناعة طويلة الأمد بالذات إلى حقيقة تورط أنواع مصلية serotypes مختلفة لنفس نوع الكائن، ومن ثم فإن المناعة ضد نوع مصلي واحد، قد لا تمنع الإصابة بنوع مصلي آخر لنفس الكائن بسبب وجود اختلافات في مولدات الضد على سطوحها.

وتتضمن **المناعة المكتسبة السالبة** passively acquired immunity إعطاء administration الأجسام المضادة المأخوذة من مريض في طور النقاهة convalescent أو من حيوان محصن immunized. ويستخدم مصل النقاهة convalescent serum منذ الوقت الذي يتماثل فيه المريض للشفاء من المرض، مما يعني أنه قد أنتج استجابة فعالة. إن الأجسام المضادة الزائدة في الجهاز الدوري، والتي أعطيت لهؤلاء الذين يمكنهم إنتاجها بنشاط، قد تساعد في تقليص curtain الإصابة، أو في معادلة السم، وبالتالي تخفف من المرض. وللتحصين immunization السالب نتيجة سيئة، إذ إنه يمنح فقط حماية مؤقتة، وإذا استخدم مصل حيوان، فإنه قد يكون عرضة لإثارة استجابة ضد الأجسام المضادة.

وفي مجال الخبرة العملية، فإن التحصين السالب هو الذي استغل exploited بكفاءة أكثر في الوقاية prophylaxis من الإصابات، أو لعلاج الإصابات التي تسببها البكتريا المنتجة للسموم الخارجية exotoxins، مثل الدفتيريا والتسمم البوتيولي botulism والكزاز (تيتانوس) tetanus. فقد استخدم في علاج التهاب الرئوي الفصي lobar pneumonia والغانغرينا الغازية gas gangrene حتى تم اكتشاف المضادات الحيوية. ويستخدم مضاد سم antitoxin الكزاز حماية prophylactically في حوادث الجروح، التي قد تلوث بجراثيم تيتانوس.

وتُنقل المناعة السالبة إلى الجنين fetus بمرور الأجسام المضادة للأم maternal عبر المشيمة لدى بعض الأنواع، مثل الإنسان والأرنب. وعند أنواع أخرى، مثل الجرذ والكلب، تنتقل الأجسام المضادة الموجودة في لبن السرسوب colostrum عن طريق الأمعاء، وأيضاً عبر المشيمة. ولدى حيوانات أخرى خاصة الحمل lamb والعجل calf، فإنها تستقبل هذا الشكل من المناعة فقط بواسطة لبن السرسوب. ويستخدم أيضاً الجلوبيولين المناعي البشري المتجمع pooled المتقى purified مصدراً للجسم المضاد في عدد من الإصابات التي تشمل الحصبة والالتهاب الكبدي المعدي، عندما يعطى أثناء فترة الحضانة، ليحور أو يمنع الهجوم لدى الأفراد الذين لديهم استعداد عال للإصابة. كما يعطى الجلوبيولين المناعي أيضاً للمرضى الذين لديهم عجز خلقي congenital inability عن صناعة الجلوبيولين المناعي الخاص بهم.

الأنسجة المسؤولة عن التفاعلات المناعية

Tissues Involved in Immune Reactions

لتوليد استجابة مناعية، يجب أن يتفاعل الأنتيجين مع (وأن ينشط عدداً من) الخلايا المختلفة. وعلاوة على ذلك، فإن هذه الخلايا يجب أن تتفاعل مع بعضها بعضاً. وتنظم الخلايا المسؤولة عن الاستجابات المناعية في الأنسجة tissues والأعضاء organs وذلك من أجل أن تستطيع هذه التفاعلات الخلوية المعقدة، أن تحدث بكفاءة أكثر. ويطلق على هذه التراكيب كلها مع الجهاز الليمفي lymphoid system وتضم الخلايا الليمفاوية lymphocytes والخلايا الطلائية والحشوية epithelial and stromal cells التي ترتب في

أعضاء محفظية capsulated متباعدة discrete ، أو في تراكومات accumulations من النسيج الليمفي المنتشر diffuse . وتحتوي الأعضاء الليمفاوية على خلايا ليمفاوية ، عند أطوار مختلفة من التكشف ، وتقسم إلى أعضاء ليمفية ابتدائية وثانوية .

الأعضاء الليمفية الابتدائية Primary lymphoid organs

تعتبر الأعضاء الليمفية الابتدائية المواقع العظمى لتولد الخلايا الليمفاوية lymphopoiesis . فهنا تتكشف الخلايا الليمفاوية من خلايا ليمفية مولدة lymphoid progenitor ، وتتكاثر proliferate وتنضج إلى خلايا وظيفية فعالة functional effector . ففي الثدييات ، تتكشف الخلايا الليمفاوية - ت T - lymphocytes في الغدة الزعترية thymus والخلايا الليمفاوية - ب B - lymphocytes في نخاع العظام (والكبد الجنيني) . وفي الأعضاء الليمفية الابتدائية ، تكتسب الخلايا الليمفاوية متنوعا repertoire من المستقبلات لكي تتلاءم cope مع التحديات الأنتيجينية ، التي يستقبلها الفرد طوال حياته . وكذلك القدرة على التفريق بين الذات وغير الذات ، فتكتسب أيضاً في هذه الأنسجة .

الغدة الزعترية Thymus

تنشأ الغدة الزعترية في الثدييات من البشرة الداخلية (إندودرم endoderm) للجيب الثالث ، أو الرابع البلعومي ، وهو النسيج الذي يمكن فيه التعرف لأول مرة إلى الخلايا الليمفاوية . وتزداد الغدة الزعترية في الحجم حتى البلوغ puberty ثم بعدها تناقص atrophies ببطء ، على الرغم من أنه لا يزال يمكن التعرف إليها لدى الكبار . وخلايا الغدة الزعترية ثلاث أنواع رئيسية هي : الخلايا الليمفية thymocytes التي تكون ماثلة شكلياً لخلايا الدم الليمفاوية ، والخلايا المتبلعة الشبكية phagocytic reticulum والخلايا الطلائية الشبكية reticular epithelial . وتنظم الغدة الزعترية في قشرة cortex خارجية ، والتي توجد فيها الخلايا الليمفية غير الناضجة proliferating ومن نخاع medulla داخلي وهو يحتوي على أغلب الخلايا الناضجة . وتوجد الخلايا المتشعبة interdigitating عن أصل نخاع العظام bone marrow في النسيج الضام connective خاصة في النخاع . وتكون هذه الخلايا غنية في جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي

الأعظم، وربما تكون مسؤولة تعليم education الغدة الزعترية، عندما تتعلم الخلايا الليمفاوية، كيف تتعرف إلى أنتيجينات الذات. إنه هنا إنما يتولد متنوع repertoire الخلايا - ت ويهاجر مُنشئ النسيج الليمفاوي lymphoid progenitor المنتج في نخاع العظام إلى الغدة الزعترية، ليبدأ في الكشف إلى خلايا تيموسية تحت تأثير البيئة الزعترية. وتحدث إعادة ترتيبات rearrangements لح د (DNA) مؤدية لتكوين مستقبل أنتيجين خلية - ت والتعبير عن العلامات markers الأخرى لخلية - ت مثل CD2, CD4, CD8. ولا تترك أبدا الغالبية العظمى لخلايا - ت التي تتكشف في الغدة الزعترية هذا العضو. وقد كان يعتقد بأن هذه الخلايا، إنما تمثل تلك الخلايا التي لا تكون قادرة على التفاعل بطريقة صحيحة، مع أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهو النشاط الأساسي من أجل أداء وظيفتها بطريقة صحيحة. وتترك خلايا - ت الغدة الزعترية عن طريق ما بعد الشعيرات الوريدية post capillary venules عند وصلة القشرة بالنخاع cortico - medullary junction تهاجر بعدها بواسطة الدم إلى مناطق نوعية من الأعضاء الليمفاوية الثانوية.

نخاع العظام Bone marrow

يعتبر نخاع العظام، مصدر كل أنواع خلايا الدم ويمد بالبيئة الدقيقة microenvironment لتدعيم تكشف الخلايا الليمفاوية - ب غير المعتمد على الأنتيجين من خلايا المنشئ. ويعاد ترتيب جينات الجلوبيولين المناعي أثناء تكشف الخلية، ثم تترك الخلية - ب الناضجة نخاع العظام، ومعها مستقبل للأنتيجين antigen receptor (الجلوبيولين المناعي الموجود بالغشاء) الذي يكون جاهزا للاستجابة ضد الأنتيجين إذا دعت الضرورة.

الأعضاء الليمفاوية الثانوية Secondary lymphoid organs

تخلق الأعضاء الليمفاوية الثانوية بيئة، يمكن فيها للخلايا الليمفاوية أن تتفاعل مع بعضها بعضاً ومع الأنتيجين، وبعد ذلك تنتشر الخلايا الفعالة effector والمركبات المتولدة. وتشمل الأعضاء الليمفاوية الثانوية: العقد الليمفاوية lymph nodes والطحال

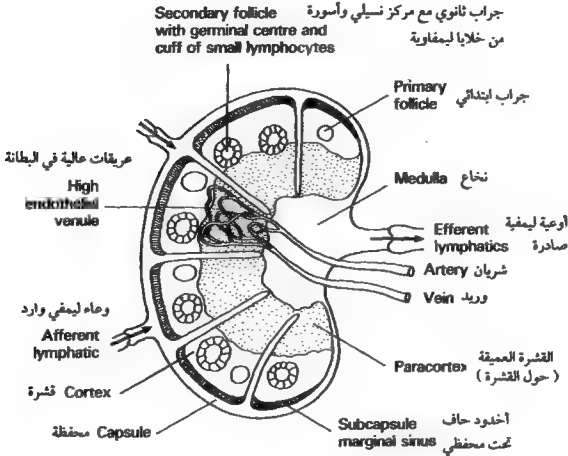
spleen والنسيج الليمفاوي المرتبط بالأغشية المخاطية mucosal - associated lymphoid tissue (مالت MALT)، مثل اللوز tonsils ولطخات باير Peyer's patches في المعى . ولهذه الأعضاء تركيب مميز، يرتبط بالوظيفة التي تؤديها، مع وجود مساحات تتكون أساسا من خلايا - ب وأخرى من خلايا - ت .

العقد الليمفاوية Lymph nodes

العقد الليمفاوية للإنسان عبارة عن أعضاء مستديرة أوقد تبدو في شكل بذرة الفاصوليا bean قطرها ١ - ٢٥ مم، وتوجد في أماكن استراتيجية لترشح filter الأنتيجينات (الأجسام الغريبة) من الأنسجة، وتنساب سوائل الأنسجة المجمعة من الأطراف والأعضاء إلى الأوعية الليمفاوية lymphatics خلال العقد الليمفاوية في طريقها إلى الأوعية الليمفاوية الرئيسية للرقبة، ثم تتحد مع الدوران الوريدي venous circulation .

وتحاط العقد الليمفاوية بمحفظة كولاجينية collagenous capsule مع امتدادات أنبوية trabeculae تمتد قطريا من الأخدود الحافي تحت المحفظة subcapsular marginal sinus خلال القشرة إلى النخاع (الشكل رقم ١، ٤) . وتتكون أنسجة الغدة gland من شبكة من الخلايا المتشابكة reticular التي تنظم فيها أعداد كبيرة من الخلايا الليمفاوية . وتوجد خلايا - ب أساسا في القشرة، حيث تتجمع في العقيدات nodules أو الجرابيات follicles . وفي عقدة غير مستحثة تنظم خلايا - ب في جراب follicle ابتدائي الذي يتكشف إلى جراب ثانوي به مركز نسيلى، وذلك عندما تستحث بواسطة أنتيجين . وتحتوي المراكز النسيلى (الأمية) germinal centers على خلايا - ب متكاثرة بنشاط، علاوة على الخلايا الجرابية العصبية المتفرعة follicular dendritic واللاقمات الكبيرة التي تكون مسؤولة عن تقديم الأنتيجين . وتعتبر تحت القشرة (القشرة العميقة) paracortex هي المنطقة الرئيسية لخلية - ت والتي تحتوي أيضا على عديد من الخلايا المقدمة للأنتيجين (الخلايا داخلية التشعيب interdigitating) . وعلى الرغم من أن معظم الخلايا الليمفية توجد في القشرة وفي القشرة العميقة، إلا أن بعضها يكون أشرطة strands متصلة ببعضها بعضا interconnecting في النخاع تسمى الحبال النخاعية medullary cords . وتوجد معظم

خلايا البلازما plasma cells في التجاويف النخاعية، التي تتكون بين الحبال النخاعية. وتوجد اللاقعات الكبيرة في كل أنحاء الغدة، وكثير منها توجد على امتداد التجاويف خاصة في النخاع.



شكل رقم (١، ٤). رسم تخطيطي لعقدة لمفاوية نشطة مناعياً. تمر الخلايا والأنتيجينات من النسيج المجاور إلى الأخدود الحافتي تحت المحفظي عن طريق الأوعية الليمفية الواردة. ويمكن أن يؤخذ الأنتيجين بواسطة الخلايا البتلة التي تبطن هذه الأخاديد. وتعد خلايا - ب سائدة في القشرة. توجد خلايا - ب - غير المستحثة كجراب ابتدائي، على حين توجد خلايا - ب المستحثة بالأنتيجين والمتكاثرة داخل المركز النسيلي من الجيب الثانوي. وتحتوي القشرة العميقة paracortex أساساً على خلايا - ت - كثير منها تكون على ارتباط وثيق مع الخلايا داخلية التشعيب interdigitating. ويمكن للخلايا الليمفاوية أن تدخل العقدة من الدوران circulation من خلال عريقات venules عالية في البطانة الداخلية. ويحتوي النخاع على كل من خلايا - ت - و - ب وأغلب خلايا البلازما. والخلايا التي تدخل العقدة يمكنها أن تتركها فقط من الأوعية الليمفاوية الصادرة efferent lymphatics.

وتدخل الخلايا إلى العقدة الليمفاوية بطريقتين :

١ - عن طريق الأوعية الليمفاوية الواردة afferent lymphatics التي تحضر الخلايا من تجاويف الجسم ، أو من العقد الليمفاوية الأخرى ، أو ٢ - من الدم . وترك الخلايا الليمفاوية الأوعية الدموية بالمرور من خلال خلايا متخصصة ، تعرف بالجدار العالي للبطانة الداخلية high wall endothelium ، والذي يوجد في الوريد الصغير الذي يلي الشعيرات post - capillary venule . وهذه الأوعية الصغيرة العالية للبطانة الداخلية high endothelial venules (HEV) توجد بصفة أسامية في القشرة العميقة para cortex مع وجود بعضها في القشرة cortex . ولا يوجد أي منها في النخاع medulla . ويمكن للخلايا أن تترك العقدة الليمفاوية فقط ، عن طريق الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent lymphatics وفي النهاية تعاود دخول الدم عند القناة الصدرية .

ويحمل أيضا الليمف المورد afferent lymph الأنتيجينات إلى العقدة الليمفاوية من فراغات الأنسجة المحيطة . وأثناء مرور الأنتيجين المحب particulate عبر العقدة من الأوعية الليمفاوية الموردة إلى المصدرة ، يزال بواسطة مختلف خلايا تقديم الأنتيجين antigen - presenting المتخصصة والخلايا المتلعة . كما يمكن أيضا للأنتيجين أن يدخل العقدة الليمفاوية المرتبطة فعلا مع هذه الخلايا . وخلايا لانجرهانز Langerhans من الجلد والخلايا المتشعبة dendritic cells أن تلتقط الأنتيجينات وتنقلها إلى العقدة الليمفاوية الصارفة draining . وبمجرد وجود هذه الخلايا هناك ، فإنها تستطيع أن تشرع في استجابة مناعية ، بواسطة تقديم الأنتيجين إلى خلايا - ت .

الطحال Spleen

يشبه الطحال العقد الليمفاوية في كونه محوطا بمحفظة ، ومقسما بخيوط عرضية trabeculae إلى قواطع توصيل communicating compartments . ويتكون النسيج من :
(أ) اللب pulp الأبيض الذي يوجد حول فروع الشريان الطحالي ، (ب) اللب الأحمر المكون من الجيوب sinuses الطحالية المملوءة بالدم وبالحبال الطحالية . وتكون الحبال حزما bands من الأنسجة - خلايا شبكية reticulum وخلايا الدم الحمراء erythrocytes وخلايا الليمفاوية وخلايا مبتلعة - ترقد بين الجيوب ، التي تكون ذاتها مبطنة بواسطة

الخلايا مبطنة التجويف sinus - lining cells المسوكة معا بشبكة من الألياف المعقدة .
ويعد اللب الأحمر مسؤولاً أساساً عن تدمير الخلايا الحمراء القديمة .

وتعرف المنطقة المحيطة بالشريان الطحالي ، والتي تضم اللب الأبيض باسم الغمد الليمفي حول الشرياني (PALS) periarteriolar lymphoid sheath . ويتكون هذا النسيج الليمفي من مساحات من خلايا - ت حول الشرايين (شريان صغير) arteriole والذي توجد فيه خلايا - ت ما بعد هذه المنطقة . وتوجد خلايا - ب إما كجيوب أولية primary follicles غير مستحثة ، أو كجيوب ثانوية مستحثة stimulated تحتوي على المراكز الأمية للخلايا . ويوجد أيضا عدد من الخلايا المتخصصة ، التي يمكنها أن تعمل كخلايا مقدمة للأنتيجين antigen presenting كما توجد اللاقعات الكبيرة والخلايا الحبيبية المتشعبة dendritic في المراكز الأمية للخلايا . كما يوجد أيضا لاقعات كبيرة في المنطقة الحافية ، التي تفصل الغمد الليمفي حول الشرياني عن اللب الأحمر .

و يدخل الدم الأنسجة عن طريق الشعيرات الدموية المتفرعة ، وينتهي بعضها في اللب الأبيض وقليل منها في اللب الأحمر ، ولكن معظمها يفرغ في المنطقة الحافية . وتدخل الخلايا الليمفاوية إلى الغمد الليمفي حول الشرياني وتخرج منه ، عن طريق فروع الشعيرات الدموية في المنطقة الحافية ، كما توجد كل من خلايا - ت وخلايا - ب في هذه المنطقة . وفي النهاية يجمع الدم من الجيوب الخارجة الوريدية venous ويصرف في الوريدات venules والأوردة veins بواسطة الوريد الطحالي splenic vein . ويمكن لبعض الخلايا الليمفاوية ، وخاصة خلايا البلازما الناضجة ، أن تعبر المنطقة الحافية إلى اللب الأحمر ، ومن هناك تعود للدوران .

النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات Mucosal - associated lymphoid tissue .

تحمي المناطق تحت المخاطية submucosa من القنوات المعدية المعوية والتنفسية والبولية التناسلية بالتجمعات المنتشرة dispersed aggregates من النسيج الليمفي غير المحفظي non - encapsulated . ويمد هذا النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات (MALT) بالحماية ، عند فتحة الدخول الرئيسية إلى الجسم ضد الكائنات الدقيقة الغريبة . والخلايا الليمفية إما أن توجد كتجمعات منتشرة ، أو أن تنظم في عقيدات nodules لتحتوي

على المراكز الأمية للخلايا germinal centers. ويضم النسيج الأكثر تنظيماً اللوز tonsils والزائدة الدودية appendix ولطخة باير Peyer's patch. وفي المعى يدخل الأنتيجين لطخة باير من خلال خلايا متخصصة (خلايا إم M cells) ويستحث الخلايا الليمفاوية النوعية للأنتيجين. وبعد التنشيط، تدخل هذه الخلايا الأوعية الليمفاوية وتمر إلى الدوران، وتعود للصفحة الأصلية lamina propria للمعى، حيث تفرز هناك الجلوبيولين المناعي - ١ (IgA) الذي يمكن أن ينتقل إلى تجويف المعى، ليمنع استعمار colonization للكائنات الدقيقة. ولهذا يعتبر النسيج الليمفي المرتبط بالمخاطيات مهماً في الاستجابة المناعية عند السطوح المخاطية.

تكشف الجهاز المناعي Development of the Immune System

يكون كيس المح yolk sac أثناء التكشف الجنيني embryogenesis هو الموقع الابتدائي لتكشف خلايا الدم haemopoiesis. وبعد ذلك ينتقل تكشف خلايا الدم إلى الكبد الجنيني fetal وأخيراً يكون في نخاع العظام bone marrow. ولدى الحيوان كامل التكشف، يمد نخاع العظام بالخلايا الساقية لتكشف الدم haemopoietic stem cells والتي تشتق منها كل خلايا الدم. ويكون أول طور stage في التمايز differentiation للخلايا الساقية متحكماً فيه، بمختلف العوامل المشتقة من الخلايا البيضاء الناضجة، والذي يعطى نوع خلية، يطلق عليها الخلية المنشئة progenitor cell. وتختلف الخلية المنشئة عن الخلايا الساقية في كونها مستجيبة responsive للعوامل الشبيهة بالهرمون والتي تؤدي إلى تكشف المسارات المحددة. وتتضمن العملية توسعاً تقديمياً وتمايزاً غير عكسي. وبناء عليه فبمجرد أن تهب committed to نفسها لمسار معين، فإن الخلايا لا تستطيع أن تضج إلى نوع خلية آخر. ويغذي seed النشئ الليمفاوي كل الأعضاء الليمفاوية، حيث تحدث هناك الأطوار الأخيرة من التمايز. ويطلق على هذه الأعضاء الليمفاوية البيئات المستحثة inducing لتكشف خلايا الدم. وتنتج أنواعاً معينة بين الخلايا الطلائية epithelial في هذه البيئات الدقيقة microenvironments، وكذلك الخلايا البيضاء الناضجة، عوامل يعتقد بأنها تعمل على الخلايا المنشئة من أجل استحثاث مسار معين للتمايز. وتعرف هذه العوامل متجمعة collectively بالعوامل مستحثة المستعمرة (CSF)

colony stimulating factors. وتعمل العوامل مستحثة المستعمرة المختلفة على خلايا نخاع العظام، عند أطوار مختلفة من التكشف، وتوجه تفضيلياً preferentially نضج أنواع معينة من الخلايا. وتنتج العديد من هذه المركبات بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت والخلايا اللاقمة وحيدة النواة mononuclear phagocytes أثناء استجابة مناعية، أو نتيجة لالتهاب. ويؤدي هذا إلى إنتاج خلايا أكثر في وقت تكون مطلوبة فيه، لتدمير العامل الغريب.

وتعد عملية التمايز عملية مستمرة، بسبب التحول turnover السريع في خلايا الدم. فمثلاً، تنتج يومياً لدى الإنسان 1×10^{16} من الخلايا المتعادلة neutrophils /كجم من وزن الجسم. ويوجد قدر كبير من المرونة في هذه العملية، للدرجة أنه يمكن إنتاج أعداد هائلة من الخلايا، وبقاها تكون مطلوبة.

وفي الثدييات يعد نخاع العظام، هو البيئة الدقيقة التي تتميز فيها خلايا - ب من المنشآت الليمفية. إن نحو ٨٠٪ من الخلايا الليمفاوية الصغيرة بنخاع العظام من الخط النسيلي lineage لخلايا - ب. وتتجمع في الكبد الجنيني، ونخاع العظام الخلايا الأصيلية precursor cells بجوار اللاقمة الكبيرة وخلايا الأرضية stromal cells. ويبدو أن هذه الخلايا تكون ضرورية لتكشف خلية - ب لكن الآليات غير معروفة، وتتكشف الخلايا الليمفاوية - ب دون اتصال contact مع الأنتيجين وتنتقل من المناطق السطحية peripheral لنخاع العظام إلى المركز.

وتحدث هناك إعادة ترتيب rearrangement منظم لقطع جين الجلوبيولين المناعي أثناء تكشف خلية - ب. إذ إن القطع D إلى J للجينات المشفرة coding لمناطق السلسلة الثقيلة، ترتبط معاً أولاً بواسطة إعادة الترتيب من V - J. فإذا كان ذلك ناجحاً في توليد منتج وظيفي عندئذ، فإنه يمكن أن تنتج السلسلة الثقيلة ميو μ ويسكت silenced جين الكروموزوم الآخر، بمعنى الاستبعاد البديلي allelic exclusion. ولهذا فإن أصول خلايا - ب غير الناضجة سريعة الانقسام، تنتج أولاً السلاسل الثقيلة ميو. وتحدث إعادة الترتيب التالي عند مواقع جين كابا κ للسلسلة الخفيفة متبوعاً بلامدا λ إذا كانت إعادة ترتيب كابا غير ناجحة. ومرة ثانية فإن الاستبعاد البديلي يؤكد، بأن سلسلة خفيفة واحدة، تنتج بكل خلية. وتكون الخلية الآن قادرة على إنتاج جزيء الجلوبيولين المناعي

IgM والذي يمكن أن يعبر عنه على سطح خلية - ب غير الناضجة ، التي يمكنها الآن أن تترك نخاع العظام ، وتدخل في الدوران المحيطي والأنسجة الليمفية . إن إضافة الجلوبيولين المناعي د IgD يعطي علامة بالطور الأخير في عملية التمايز ، التي تحدث في غياب الأنتيجين . والجلوبيولين المناعي م IgM والجلوبيولين المناعي د IgD سوف يكون لهما التكوينان الأساسيان المتغيران V domains وبناء عليه نفس التخصصية . وتكون الآن هذه الخلايا الليمفاوية - ب الناضجة مستجيبة للأنتيجين ، وأنها سوف تموت في نصف عمر حياة من نحو ٤ أيام إذا لم تصادف الأنتيجين . كما يتميز أيضا تمايز خلية - ب بالاكتساب المطرد progressive acquisition لمختلف جزيئات سطح الخلية . ويتضمن هذا جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC ومستقبلات القطعة البلورية ومستقبلات المكمل .

والطور النهائي final لنضج خلايا - ب هو الكشف المدفوع بالأنتيجين إلى خلايا البلازما plasma cells المنتجة للجسم المضاد والخلايا الذاكرة memory . إن خلايا - ب المستحثة بالأنتيجين ، بمعنى خلايا - ب - المنشطة ، تتكاثر وتتمايز إلى خلايا بلازما . وبمجرد حدوث هذا تكون هناك زيادة مطردة في النسبة المئوية للجسم المضاد المتكون والمفرز secreted وليس المغروز inserted في الغشاء . ويحدث لبعض خلايا - ب المنشطة تحول من قسم آخر (من الجلوبيولينات المناعية) class switch وتبدأ في إنتاج الأجسام المضادة المناظرة الأخرى other isotypes ، ولكن مرة ثانية يكون فيها نفس التكوين الأساسي المتغير V domain . وخلايا - ب المنشطة الأخرى لا تفرز الجسم المضاد ، ولكنها تصبح خلايا ذاكرة ، التي يمكنها أن تعيش لعدة شهور دون الحاجة لمزيد من استحثاث الأنتيجين . وعند معاودة التعرض reexposure للأنتيجين فإن بعضا من هذه الخلايا يصبح خلايا بلازما ، منتجة للجسم المضاد وتصبح الأخرى خلايا ذاكرة . وتفقد خلايا البلازما تامة النضج جلوبيولينها السطحي وأنتيجينات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم .

وتوفر الغدة الزعترية البيئة للخلايا الليمفاوية المشتقة من نخاع العظام ، كي تتكشف إلى خلايا ليمفاوية ناضجة . وتوجد الخلايا غير الناضجة immature في القشرة cortex وتمزج إلى النخاع medulla حيث تنضج . ويرتبط نضج خلايا - ب أثناء الفترة التي تمضيها

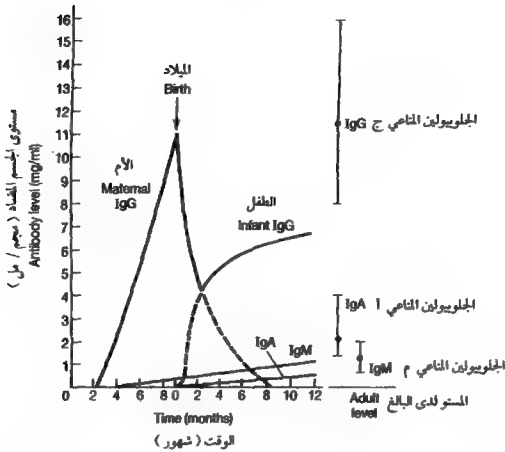
في الغدة الزعترية، بتغيرات في جزيئات سطح الخلية. ويجب أن تكتسب الخلية مستقبلًا receptor للأنتيجين مثل سي دي - ٣ (CD 3) أو سي دي - ٤ (CD 4) أو سي دي - ٨ (CD 8) وكذلك أيضاً الجزيئات الأخرى المميزة للخلايا الليمفاوية - ت. ويكشف عن أولى إعادات ترتيب جين خلية - ت في نحو ٨ - ٩ أسابيع من الحمل gestation ، لدى البشر، والتي تتضمن جينات جاما γ ودلتا δ . وتنسخ transcribed الجينات معادة الترتيب، ويتج البرونين، بمعنى أن مستقبل خلية ثنائي الجزئي المتباين من جاما ودلتا $\gamma\delta$ heterodimer، يعبر عنه على سطح الخلية مشاركة مع عديدات الببتيد سي دي - ٣. ويمكن الكشف عن إعادة ترتيب جين بيتا β عند نحو ١٠ أسابيع من الحمل، متبوعاً سريعاً بعد ذلك بجينات ألفا α . ويزيد التعبير عن مستقبل ألفا بيتا سريعاً ($\alpha\beta$)، كلما تكشف الجنين. وعند الميلاد تكون معظم مستقبلات خلايا - ت: الخلايا التيموسية thymocytes المعبرة عن سي دي - ٣، قد امتلكت مستقبلات ألفا بيتا. ويوجد دليل قوي، على أن ألفا بيتا وجاما دلتا المنتجة للخلايا التيموسية تكون عبارة عن خطوط نسيلية lineages منفصلة مع أصل مشترك.

وأصول خلية - ت التي تدخل الغدة الزعترية هي سي دي - ٤ السالبة CD4 وسي دي - ٨ السالبة CD8 ولكنها سريعاً ما تبدأ في التعبير عن كلا الجزئين. وتدخل هذه الخلايا في انقسام خلوي سريع، معطية العديد من الخلايا مما يجعل كلا منها يكتسب مستقبلاً فريداً لخلية - ت معطية نوعية متميزة للارتباط بالأنتيجين. وتعيد خلايا سي دي - ٤ وسي دي - ٨ ترتيب جيناتها ألفا وبيتا، التي تدخل في عملية انتخائية قبل أن تترك الغدة الزعترية. ويكون ذلك بسبب أن خلايا - ت ألفا وبيتا والتي تترك الغدة الزعترية في شكل سي دي - ٤ أو سي دي - ٨ والتي يجب أن تكون لها القدرة على التعرف إلى قطع الأنتيجين، مشاركة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، لكنها لا ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) الذاتي على الخلايا العادية.

وتتخبط إيجابياً الخلايا التيموسية سي دي - ٤ وسي دي - ٨ التي تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، على الخلايا الطلائية للغدة الزعترية، عن طريق مستقبلات خلية - ت التي تتخبط إيجابياً لتمييز إلى سي دي - ٤ وسي دي -

٨- أوسي دي - ٤ - وسي دي - ٨⁺ . ويفقد سي دي - ٤ من مستقبل خلية - ت الذي يتفاعل مع معقد التوافق النسيجي قسم - ١ ، وحدث التفاعل مع قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي ، يؤدي إلى استعادة سي دي - ٤ وفقد سي دي - ٨ . أما الخلايا التي لا تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، فإنها سوف لا تتكشف إلى أبعد من ذلك وتموت . ويتج هذا الانتخاب الإيجابي خلايا من شأنها ان تتفاعل مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، بقوى مختلفة . فلك التي ترتبط قويا يمكنها أن تسبب التفاعلية الذاتية autoreactivity عندما تترك الغدة الزعترية ، حيث إنها ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم ، بغض النظر عن الببتيدة الممسوكة في تجويف الارتباط الببتيدي peptide binding groove . وتتفاعل مستقبلات خلايا - ت أخرى بقوة مع الببتيدات المشتقة من الجزيئات الذاتية ، المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم . وتستبعد هذه الجزيئات ذات المستقبلات عالية الميل high affinity في الغدة الزعترية ، إذا ارتبطت مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الموجودة على الخلايا النخاعية المشتقة من نخاع العظام . وحيث إن الخلايا الليمفاوية - ت التي تترك الغدة الزعترية ، تكون أيضا متخبة سلبيا . إن الخلايا الليمفاوية الوحيدة التي تترك ، هي تلك التي يكون لها مستقبل خلية - ت والتي يحتمل أن ترتبط مع المادة الغريبة المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم الذاتية . بناء عليه فإن الخلايا الليمفاوية - ت الناضجة تكون ذاتية التحديد ، لمعقد التوافق النسيجي الأعظم self MHC restricted ومتحملة لذاتها self tolerant .

ولدى البشر ، يظهر النسيج الليمفي أولا في الغدة الزعترية ، في نحو ٨ أسابيع من بدء الحمل ، وبمرور عشرة أسابيع ، فإنه يمكن بيان بعض وظائف خلية - ت . ويمكن تمييز لطخ باير عند الشهر الخامس وتظهر الخلايا المفرزة للجلوبيولين المناعي في الطحال والعقد الليمفاوية ، بعد نحو ٢٠ أسبوعا . ومنذ هذه الفترة وما تلاها يتخلق الجلوبيولين المناعي م IgM و د IgD بواسطة الجنين (الشكل رقم ٢ ، ٤) . وعند الميلاد يصبح تركيز الجلوبيولين المناعي ج IgG في الدم مقارنا بمثيله الموجود بالجهاز الدوري للأم ، وذلك لاستقبال IgG وليس IgM عن طريق المشيمة . ويزداد معدل تخليق IgM لدى الطفل سريعا خلال الأيام الأولى من الحياة ، ولكنه لا يصل إلى مستوياته لدى البالغين ، حتى



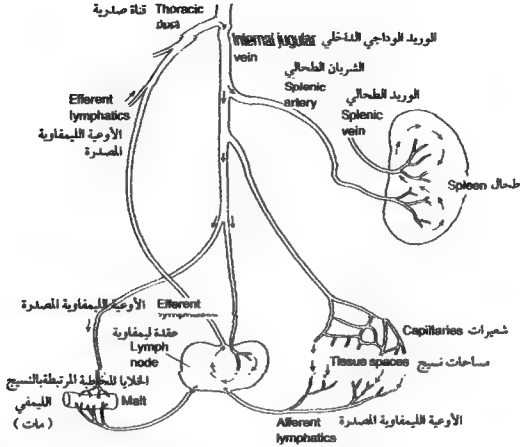
شكل رقم (٢، ٤). مستويات الجلوبيولين المناعي لدى الجنين والطفل حديث الولادة. لدى الجنين يشترك IgG في المصل فقط من الموجود بالجهاز الدوري للأم، بواسطة عملية ومبسطة سلبية. ويتضمن هذا مستقبلات القطعة المتبلورة Fe التي ترتبط بالجلوبيولين المناعي (IgG) الأموي وتنقله بمتدرج تركيز منخفض إلى الجنين. وعند الميلاد سيكون مستوى IgG هو نفسه كما هو لدى الأم، ولكن هذا الجسم المضاد الأموي يختفي سريعاً نتيجة للهدم catabolism الطبيعي، ويختفي كلية بعد نحو ٩ أشهر. ويستطيع الطفل منذ الميلاد أن يخلق IgG الخاص به ولكن عند ١٢ شهراً يصل مستوى المصل إلى نحو ٦٠٪ فقط مما يرى لدى البالغين. ولا يمكن للأقسام الأخرى من الجسم المضاد، أن تعبر المشيمة، لذا فإن هذه الموجودة تكون فقط من أصل جنيني. ويمكن للجنين أن ينتج كميات قليلة من IgM أثناء الحمل ويستمر الطفل حديث الولادة في عمل ذلك بعد الميلاد. وسوف يبدأ الطفل في إنتاج الأنواع المتناظرة isotypes الأخرى بعد الميلاد. ويبلغ الطفل ١٢ شهراً يصل IgM إلى نحو ٧٥٪ من مستوى البالغ. ويظهر IgA أكثر بطناً ليكون فقط نحو ٢٠٪ من مستوى البالغ، حيث يوجد عند نهاية السنة الأولى من الحياة. ومبين مستوى الأنواع المتناظرة العظمى لدى البالغ على أساس متوسط المصل (٠) والمستوى العادي.

نحو عام . ويقارن هذا مع الإرتفاع البطيء جدا في الجلوبيولين المناعي (IgG) و (IgA) التي لا تصل إلى مستوياتها لدى البالغين حتى بعد مرور مزيد من بعض الوقت . ولا يصل مستوى IgG في المصل لمستوياته لدى البالغين ، حتى السنة الثانية ، على حين يستغرق IgA وقتاً أطول . ويوجد هبوط فعلي في مستوى IgG منذ الولادة نتيجة لتحلل الجسم المضاد الأموي مع أولى مستويات IgG الكلبي عند نحو ٣ أشهر من العمر . ويتطابق هذا مع العمر المتميز بالاستعداد للإصابة بعدد من الإصابات . ويمكن أن تستحث المناعة الوسيطة بالخلية عند الميلاد ، ولكن هذه التفاعلات قد لا تكون في مثل قوتها لدى البالغين .

وتتكشف اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة من نفس الخلايا المنشئة . ويحدث في كل من نسيلتي وحيدة الخلية/ اللاقمة الكبيرة والمتعادلة اكتساباً متقدماً وتعبيراً عن التنافس الوظيفي مع التضيغ . ولا تصل لدى الطفل حديث الولادة أعداد الخلية المحببة granulocyte ووحيدة الخلية monocyte إلى قوتها الواقية الكاملة ، ولكن ذلك يُكتسب أثناء الأسابيع الأولى من الحياة .

خط سير الخلايا الليمفاوية Lymphocyte Trafficking

تتميز الخلايا الليمفاوية وتنضج في الأعضاء الليمفية الابتدائية وبعد ذلك تدخل إلى مُجمَع الدم pool للخلايا الليمفاوية . وتنتج خلايا - ب في نخاع العظام وتنضج هناك قبل أن تنبثق إلى الأعضاء الليمفية الثانوية ، عن طريق الدوران circulation (الدم) . وترحل أصول precursors خلية - ت من نخاع العظام ، وتنضج في الغدة الزعترية من قبل أن ترحل إلى الأعضاء الليمفية الثانوية . وبمجرد أن تكون في الأنسجة الليمفية الثانوية ، فإن الخلايا الليمفاوية ببساطة لا تبقى هناك ، ولكنها تنتقل من عضو ليمفي إلى آخر عن طريق الدم والأوعية الليمفاوية lymphatics (الشكل رقم ٣ ، ٤) . وواحدة من المزايا الرئيسية لإعادة دوران الخلية الليمفاوية lymphocyte recirculation أنه أثناء دور الإصابة الطبيعية ، يُمكن خط سير الخلايا الليمفاوية المستمر العديد جداً من الخلايا الليمفاوية المختلفة ، من أن تكون على صلة in access بالأنتيجين . ويسهل مرور الخلايا الليمفاوية خلال منطقة يكون فيها الأنتيجين متمنطقاً localized . ومركزاً على الزوائد



شكل رقم (٣، ٤). إعادة دوران الخلايا الليمفاوية. تكون الخلايا الليمفاوية في الحيوان الناضج؛ في حركة مستمرة بين الدم والأنسجة الليمفية. ويمكن للخلايا الليمفاوية أن تترك الدم وتدخل الأعضاء الليمفية الثانوية مباشرة، أو أن تدخل إلى مساحات الأنسجة tissue spaces وبعد ذلك ترحل عبر الأوعية الليمفاوية الموردة afferent إلى العقدة الليمفاوية الصارفة draining. وتصبح الخلايا الليمفاوية التي تدخل الأعضاء متوطنة resident في مساحات معينة متخصصة، ولكنها في النهاية تعاود الدخول إلى مجرى الدم لتدور ثانية. وتترك الخلايا الليمفاوية الأوعية الدموية من خلال خلايا الجدار العالي لخلايا الطلائيات الداخلية إلى خلف الأوردة الصغيرة الشعرية capillary venules للخلايا المرتبطة بالنسيج الليمفي MALT والعقد الليمفاوية. ويعتمد بأنها تعبر من الشعيرات الدموية أيضا إلى المساحات النسيجية داخل الطبقة الطلائية الداخلية العليا للأوردة الصغيرة. ثم تتجمع هذه الأنسجة الليمفاوية في الليمف والتي تعرف في عقدة ليمفاوية، لتتقابل مع الخلايا التي دخلت مباشرة من الدوران ومن الأنسجة الليمفية الأخرى. وتترك الخلايا الليمفاوية العقدة بواسطة الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent وفي النهاية تعاود الانضمام للدوران الوريدي خلال القناة الصدرية. وتدخل الخلايا الليمفاوية الطحال من الدوران الشرياني أساسا، إلى منطقة الغمد الليمفي حول الشرياني periaarteriolar lymphoid sheath. وترحل خلال المنطقة الحافية marginal zone ذات القنوات المقنطرة bridging channels إلى تجاويف اللب الأحمر وعودة back إلى الدوران الوريدي.

المتشعبة dendritic processes للاقنات الكبيرة، أو التي توجد على سطح الخلايا مقدمة الأنتيجين واستحثاث استجابة مناعية.

ودور آخر محتمل لعملية إعادة الدوران هذه، هو أنه يمكن استخدامه ليملاً ثانية replenish النسيج الليمفي، على سبيل المثال، الطحال الذي يمكن أن يكون قد استنزف depleted بالإصابة، أو بالأشعة السينية أو الجرح trauma. ويوجد دليل مقنع، بأنه يمكن للأنسجة الليمفية أن تستدعي recruit الخلايا الليمفاوية من مجمع الدوران. فإذا ما شع طحال جرذ rat (عملية توقف الانقسام الخلوي) مباشرة بعد الحقن في الوريد بخلايا الدم الحمراء للغنم، فإن استجابة الجسم المضاد فقط سوف تتأخر قليلاً. ومع ذلك، فإذا شع كل الجسم (كل الخلايا المنقسمة في الجسم سوف تتأثر) ثم حقن بعد تشيع مبدئي للطحال، فإنه سوف يحدث تثبيطاً كاملاً في الاستجابة المضادة لخلية الغنم anti-sheep cell response وبهذا فإنه يبدو من المرجح، بأنه دون التشيع الكامل للجسم، فإن الطحال المشع يمكنه أن يستدعي مورداً طازجاً، من الخلايا الليمفاوية من المجمع الدوران.

وتوجد ثلاث مناطق رئيسية تحدث فيها هجرة، أو نقل للخلايا الليمفاوية من الدم، وهي: العقد الليمفاوية ولطح باير، والطحال، وأوعية الدم المحيطة. وفي الواقع تمر الخلايا الليمفاوية من الأنسجة الليمفاوية غير المحفظة non-capsulated خلال الخلايا الطلائية الداخلية المكعبية cuboidal endothelial من الوريدات venules التي تعقب الشعيرات الدموية. وهذه الوريدات التي تعقب الشعيرات الدموية، تعد غير عادية في كونها خلايا طلائية داخلية زائدة التغذية hypertrophied ومكعبية في المظهر بالمقارنة بالخلايا الطلائية الداخلية للوريدات العادية، التي تعقب الشعيرات الدموية والتي توجد في أماكن أخرى. وللخلايا الليمفاوية جزيئات التصاق adherence متخصصة، أو توجد بها مستقبلات تتفاعل مع الجزيئات الموجودة على الخلايا الطلائية الداخلية للوريدات العالية (HEV) high endothelial venules. وتنقل الخلايا الليمفاوية خلال الخلايا الطلائية الداخلية ذات الجدر العالية وتخرج إلى النسيج، أو العضو المحيط. وفي العقد الليمفاوية تعود كل الخلايا الليمفاوية للدوران، بواسطة الأوعية الليمفاوية المصدرة efferent، وتمر عن طريق القناة الصدرية إلى الوريد تحت الترقوي subclavian الأيسر.

وتصل بعض الخلايا الليمفاوية إلى الأوعية الليمفاوية الموردة afferent ؛ وهذا هو الطريق الرئيسي لدخول الأنتيجين .

وتحت الظروف الطبيعية ، يوجد انسياب نشيط مستمر من المرور traffic الليمفي خلال العقد الليمفاوية ، ولكن عندما يدخل الأنتيجين والخلايا المتفاعلة مع الأنتيجين antigen-reactive يحدث قفل مؤقت للخروج exit . وبناء عليه ، فإن الخلايا النوعية للأنتيجين ، تستبقى تفضيلاً retained preferentially في مصدر صرف العقدة للأنتيجين . ويعد هذا مسؤولاً جزئياً عن العقد المنتفخة ، التي يمكن أن توجد في بعض الأحيان أثناء أي إصابة .

وتعتبر إعادة دوران الخلايا الليمفاوية مهمة أيضاً نظراً لأنه ، كما سنرى فيما بعد ، فإن عدداً من مختلف الخلايا والجزيئات ، يجب أن يكون عن قرب وثيق ، وبذا يمكن أن تتولد استجابة مناعية . وتتزايد بشدة فرصة حدوث هذا ، إذا حدث مجيء مستمر للخلايا معاً في الأعضاء المتخصصة ، من أجل السماح بحدوث تفاعلات فعالة . ويعد هذا أمراً مهماً خاصة وأن الخلايا الليمفية تكون أحادية التخصص monospecific ؛ بمعنى أنها تتعرف إلى شكل واحد ، وأنه يوجد عدد نهائي للخلايا الليمفاوية القادرة على التعرف إلى أي تكوين فوقي epitope معين .

ويوجد الآن دليل على الهجرة غير العشوائية للخلايا الليمفاوية لقواطع compartments معينة ليمفية . فعلى سبيل المثال ، تنتقل الخلايا الليمفاوية التي تسكن المعى انتخائياً عبر الخلايا الطلائية الداخلية لوريدات الأمعاء . ويبدو أن الخلايا الليمفاوية لها جزيئات نوعية على سطوحها ، التي تتفاعل تفضيلاً مع الخلايا الطلائية الداخلية عالية الجدر في أماكن تشريحية مختلفة . وسوف تستجيب الخلية الليمفاوية التي استحثت مبدئياً في لطخة باير وبالتالي تنتج بعض خلايا الذاكرة . ومن المهم معرفة أن هذه الخلايا سوف تهجر عائدة للمنطقة ، التي قد يتشرب فيها المرض ثانية . وبناء عليه ، فإنها تمتلك المستقبلات التي توجهها تفضيلاً إلى النسيج الليمفي ، المرتبط بالخلايا المخاطية .

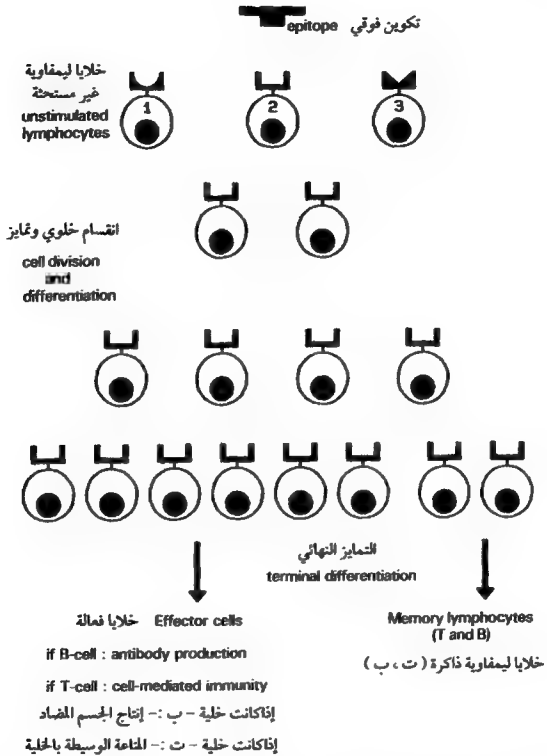
وليس من الواضح الطرق المحددة لهجرة الخلايا الليمفاوية في دوران الدم المحيطي ، ولكن يبدو أن الهجرة تحدث على نطاق أضيق مما يحدث في الأنسجة

الليمفية، وأنها تحدث بتأكيد كبير عبر جدر الشعيرات الدموية. وسوف يتزايد انسياب الخلايا الليمفاوية من الدوران، إذا كانت، على سبيل المثال، سرطاناً حبيبيًا (granuloma) كاستجابة لبعض العوامل الغريبة؛ بعد ذلك يمكن أن تكون الهجرة من الدم إلى الليمف بنفس القدرة في العقد الليمفاوية نفسها. ويبدو أن الخلايا الليمفاوية في الطحال، تدخل في الغمد الليمفي المحيط بالشريان periaarteriolar lymphoid sheath من الدم، مروراً بين الخلايا عن كونه من خلالها، كما هو في الوريدات التي تلي الشعيرات الدموية post capillary venules. وتعاود الخلايا الدخول أخيراً في الدم، من خلال الطحال بدلاً عن أن تتركه عن طريق الأوعية الليمفاوية.

الانتخاب التسللي Clonal Selection

تكتسب كل من الخلايا الليمفاوية - ت والخلايا الليمفاوية - ب أثناء تكشفهما في الأنسجة الليمفية الابتدائية مستقبلات سطح الخلية cell surface receptors التي تَهَبُ commit أنفسها لتخصصية أنتيجينية مفردة. وبالنسبة لخلايا - ت فإن هذه المستقبلات سوف تبقى هي نفسها لكل حياة الخلايا، لكن الجلوبولين المناعي السطحي على خلايا - ب يمكنه أن يتحور نتيجة للطفرات الجسدية somatic mutations وينعكس mirrored. هذا في محور الجسم المضاد الذي تنتجه الخلية عند التعرض لأنتيجينه النوعي. وتنشط الخلايا عندما ترتبط بأنتيجينها النوعي، عندئذ تتكاثر proliferate الخلايا الليمفاوية وتتمايز differentiate وتنضج mature إلى خلايا فعالة effector.

ولكل خلية ليمفاوية منتجة مستقبل فريد unique receptor له القدرة على التعرف إلى تكوين فوق ذي شكل معين. وحيث إن الجهاز المناعي، يمكنه أن يتعرف نوعياً إلى عدد كبير جداً من الأنتيجينات، فإن هذا يعني أن الخلايا الليمفاوية المتفاعلة لأي أنتيجين معين، تكون فقط نسبة صغيرة من المجمع الكلي total pool. وبناء عليه، فإن الأنتيجين يرتبط بعدد صغير من الخلايا، التي يمكنها أن تتعرف إليه ويتخبرها selects لتكاثر (تضاعف multiply) وتنضج، ولذا تتكون خلايا كافية لنشئ mount استجابة مناعية ملائمة (الشكل رقم ٤، ٤). إن الخلية التي تستجيب لمفجر أنتيجيني antigenic trigger



شكل رقم (٤, ٤). الانتخاب النسيلى clonal selection . لكل خلية لمفاوية مستقبل على سطحها ، يكون نوعيا لمحدد أنتيجيني مكمل ، أو تكويناً فوقيا معينا . وعندما يقدم أنتيجينا ، محتويا على هذا التكوين الفوقى ، إلى الجسم ، عندئذ يتخبط الأنتيجين تلك الخلايا (خلية ٢ في هذا التوضيح) التي يمكنها أن تستجيب له بالارتباط بالمستقبل السطحي . وتستحث الخلايا المنتخبة بهذه الطريقة ، لتتقسم وتتمايز إلى خلايا ناضجة فعالة وإلى خلايا ذاكرة أطول عمرا .

وتتكاثر سوف تعطى خليتين بنويتين، لهما تكوين وراثي متطابق، بمعنى: نسيلة a clone. ولهذا، فإن هذه الظاهرة تعرف بـ الانتخاب النسيلى clonal selection. وكل الخلايا التي لا تتعرف مستقبلاتها إلى الأنتيجين، تترك لتتظفر في حالة عدم استحثاث حتى يصادفها encountered تكوين فوقى يمكنها أن ترتبط به.

ويبدو أن مستقبلات الخلايا الليمفاوية، يمكن أن تخلق في نظام عشوائي، لذا فإنه لا يوجد سبب يوضح لماذا لا يمكنها أن تتعرف إلى جزيئات الذات. وتعد مشاركة مهمة من الجهاز المناعي، أن يكون قادرا على أن يميز discriminate بين «الذات» «self» و «غير الذات» «non-self» حيث إن الفشل في ألا تعمل كذلك، سوف يؤدي إلى تدمير الذات. ومن وجهة نظر نظرية، فإن الجسم يمكنه أن يعرف فقط ماهي «الذات» وأنه في الأحوال العادية لا يتفاعل ضد هذه الجزيئات. وتوجد آليات مختلفة يمكنها أن تعطى هذا التحمل «للذات» self - tolerance وسوف نناقش هذه مؤخرا، لذا فإن أي شيء لا يعد من الذات بالنسبة للجهاز المناعي، لابد وأن يكون «غير الذات» ولابد من أن يدمر. ولابد للجسم أن يتحمل أنسجته الخاصة، كما يجب أن يتفاعل بفعالية ضد كل العوامل المعدية، إذا كان لابد من تجنب المرض.

التنشيط الخلوي Cellular Activation

عندما يتعرض فرد لأنتيجين، فإن الخلايا التي لها مستقبلات والتي يمكنها أن تتعرف إلى أجزاء من المادة الغريبة تتخبط لتستجيب. ويجب أن تتكاثر الخلايا الليمفاوية بـ وتمتاز إلى خلايا بلازما plasma - متجهة للجسم المضاد وخلايا ذاكرة. وسوف تستحث الخلايا الليمفاوية - ت لتصبح خلايا فعالة effector، يكون بمقدورها مباشرة أن تستبعد المواد الغريبة، أو تنتج جزيئات تساعد خلايا أخرى، لتدمر العامل الممرض. إن نوع الاستجابة وقوتها (مناعة أم تحمل)، إذا تولد، سوف يعتمد على عدد من العوامل مشتملة على طبيعة وجرة وطريق دخول الأنتيجين، وعلى تكوين الأفراد الوراثي وعلى التعرض السابق للأنتيجين.

إن أول مرحلة في إنتاج الخلايا الفعالة والجزيئات، هو تنشيط الخلايا الساكنة resting. وتتضمن هذا تفاعلات خلوية مختلفة مع نضج الاستجابة، مما يؤدي إلى

التآزر coordination والإنتاج الكفاء لخلايا - ت الفعالة والجلوبيولين المناعي وخلايا الذاكرة.

تنشيط خلية - ب B-cell activation

إن الارتباط التقاطعي cross-linking لمستقبل الأنتيجين لخلية - ب، وهو الجلوبيولين المناعي السطحي، يعد الإطلاق trigger المبدئي للتنشيط. وعند حدوث ذلك، فإن عددا من المتغيرات الكيموحيوية يحرض عليها instigated مشتملة على استحثاث تحول فوسفاتيديل إينوزيتول phosphatidyl inositol وتحريك أيونات الكالسيوم Ca^{2+} الداخلة خلوية. وربما تعمل هذه التغيرات خلال إنزيمات فسفرة البروتين protein kinases التي تسبب تخليق ح ن RNA وفي النهاية إنتاج الجلوبيولين المناعي. وفي عدد من الحالات، يكون ذلك هو كل المطلوب لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد. ومع ذلك، فلغالبية الأنتيجينات، فإن هذا الارتباط التقاطعي، لا يعد كافيا ويتطلب أيضا جزيئات منتجة بواسطة خلايا - ت.

الأنتيجينات المستقلة عن الغدة الزعترية Thymus-independent antigens

إن عددا من الأنتيجينات، يستطيع أن يستحث إنتاج الجلوبيولين المناعي النوعي مباشرة. وهذه الأنتيجينات المعتمدة على خلية - ت من نوعين.

ومولدات الانقسام mitogens عبارة عن مواد تسبب انقسام الخلية، خاصة الخلايا الليمفاوية، بمعنى: التكاثر proliferation. ولبروتينات سكرية glycoproteins معينة تسمى لكتينات lectins، مشتقة من بذور النبات، نشاطا مولدا للانقسام. ولهذه الجزيئات تخصصية للسكريات، وترتبط بسطح الخلية وسوف تنشط كل الخلايا المستجيبة. وتنشط لكتينات معينة خلايا الجهاز المناعي نوعيا (الجدول رقم ١، ٤). وبناء عليه فإن الاستجابة لمولدات الانقسام ستكون عديدة النائل polyclonal حيث إن الخلايا الليمفاوية التي سوف تنشط، تكون من نوعيات مختلفة. ويكون لعدد من مولدات الانقسام عند التركيزات العالية القدرة على أن تنشط كل خلايا - ب غير نوعي بغض النظر عن نوعيتها للأنتيجين. أما عند التركيزات المنخفضة، فإن مولدات الانقسام

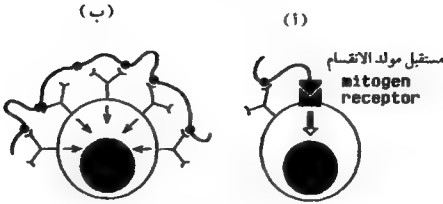
هذه لا تسبب التنشيط متعدد النسائل، لكنها يمكنها أن تؤدي لاستحثاث خلايا - ب النوعية. ويرتبط نوعيا الجلوبيولين المناعي السطحي، بتكوين فوقى على مولد الانقسام، وهذا يزيد التركيز الموضعى للجزء النشط من الجزيء، الذي يمكنه بعد ذلك أن يتفاعل مع مستقبله، بسبب تنشيط خلية - ب (الشكل رقم ٥، ٤).

جدول رقم (١، ٤). مولدات انقسام الخلايا الليمفاوية.

مولد الانقسام	النوعية للسكر	نوع الخلية المنشطة*
mitogen	sugar specificity	
الملزن الدموي النباتي	سكريات القلة	الخلية الليمفاوية - ت
phytohaemagglutinin	oligosaccharides	
كونكانافالين - أ	ألفا - ميثيل - د. مانوز	الخلية الليمفاوية - ت
concanavalin A	α - methyl - D - mannose	
مولد انقسام عنب الديب	إن - أسيتيل جكولوز أمين	الخلية الليمفاوية - ت
pokeweed mitogen	N - acetylglucosamine	و - ب
عديد السكر الدهني	-----	الخلية الليمفاوية - ب
lipopoly saccharide		

* تباين القدرة على الاستحثاث انتخابياً بالنسبة للأنواع ومصدر الخلية مما يفترض بأن تحت عشيرة فقط هي التي يكون لها القدرة على الاستجابة لمولد الانقسام.

وتميل جزيئات معينة كبيرة ذات تكوينات فوقية متكررة بانتظام، مثل البوليميرات Polymers من الأحماض الأمينية يمينية النشاط الضوئي D-amino acids والسكريات البسيطة، مثل عديد السكر النموكوكي pneumococcal polysaccharide والدكستران dextran، لأن تآثر لفترات طويلة في الجسم. ويمكن لهذه الجزيئات أن تتفاعل مباشرة مع الجلوبيولين السطحي لخلية - ب. كما أنها يمكن أيضاً أن تمسك على سطح لاقمات كبيرة متخصصة، في الأنسجة الليمفية الثانوية وتتفاعل خلايا - ب معها هناك. وتتفاعل التكرارات المتعددة للتكوين الفوقي، مع عدد كبير من جزيئات الجلوبيولين المناعي للسطح، وتكون الإشارة التي تولدت كافية لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد (الشكل رقم ٥، ٤ ب).



شكل رقم (٥، ٤). تنشيط الخلايا الليمفاوية - ب بالأنتيجينات المعتمدة على خلية - ت. (ا) مولدات الانقسام بتركيز منخفض جداً فلا تنشط خلايا - ب إلى متعدد النسل، ولكنها تستطيع أن تؤثر في خلايا - ب النوعية. فإذا كان مستقبل الأنتيجين نوعياً لجزء منفصل من مولد الانقسام، بعدئذ، يؤدي هذا إلى تركيز الجزيء على خلية - ب نوعياً عند مستوى يمكنه من إعطاء إشارة عن طريق مستقبل مولد الانقسام. (ب) تميل بعض الأنتيجينات لتكوين جزيئات كبيرة مع تكوينات فوقية متكررة متطابقة. ويمكن لهذه الجزيئات أن تنشط خلايا - ب مباشرة عن طريق الارتباط التقاطعي، مع عدد من مستقبلات الأنتيجين، بمعنى: جلوبيولينات مناعية. ويولد الارتباط التقاطعي إشارة من شأنها أن تسبب تمايز الخلية إلى خلية بلازما منتجة للجلوبيولين المناعي م IgM. وفي كلتا حالتين يحدث تنشيط خلية - ب دون الحاجة إلى خلايا - ت وهو بناء على ذلك، تنشيط غير معتمد على خلية - ت.

وتميل الاستجابة المناعية المتولدة لهذه الأنتيجينات إلى أن تكون متشابهة، عند كل تعرض، بمعنى: الجلوبيولين المناعي م IgM هو الجسم المضاد الرئيسي وأن الاستجابة تظهر ذاكرة قليلة. ويقترح ذلك أن تحول القسم (أى من قسم لآخر) وإنتاج الذاكرة يحتاجان إلى عوامل إضافية.

الأنتيجينات المعتمدة على الغدة الزعترية Thymus-dependent antigens

لاستحث أغلبية الأنتيجينات إنتاج الجسم المضاد دون مساعدة الخلايا الليمفاوية - ت. فسوف ترتبط التكوينات الفوقية على هذه الأنتيجينات بالجلوبيولين المناعي السطحي، ولكنها لا تكون قادرة على استحثاث إنتاج الجسم المضاد مباشرة، فهي تعمل كهابتينات haptens. ومن المعروف الآن بأن أجزاء أخرى من الأنتيجين، تعمل

Group	Primary antigen مع ثنائي نيترو فينيل مستوى الاستجابة	Secondary antigen الأنتيجين الثانوي	الأنتيجين الابتدائي Level of response to DNP	المجموعة
1.	DNP-BSA 	DNP-BSA 	++++ اليومين مصبل البقر	-١
2.	DNP-BSA 	BSA 	+ اليومين البيض	-٢
3.	DNP-BSA + OVA 	DNP-OVA 	++++	-٣
4.	DNP-BSA 	BSA + DNP-OVA 	+ اليومين البيض	-٤

شكل رقم (٦، ٤). تأثير الحمل. حصنت أربع مجموعات من الفئران (الأنتيجين الابتدائي) باليومين مصبل البقر (BSA) الذي عمل له معقد كيميائي مع ثنائي نيترو فينيل (DNP). ولقد استقبلت أيضا مجموعته ٣ اليومين البيض (OVA). وقد تم تحدي كل مجموعة (بحقنة ثانية) بعد بعض الوقت لاحقا بمختلف التشاركات من الأنتيجينات الابتدائية، وقيست استجابة الجسم المضاد لـ DNP (الهابتين). وقد أنتجت الكميات الخلقية للجسم المضاد عقب التحدي بالأنتيجين الذي استخدم في الحقن الابتدائي (مجموعة -١). وقد سببت الحقنة الأولى خلايا - ب النوعية لـ DNP أن تنشط من خلال ارتباط DNP إلى الجلوبيولين المناهي لسطوحها وبمساعدة من خلايا - ت النوعية لـ BSA. ولا بد أن يكون قد أنتج الجسم المضاد، وأن تكون قد تولدت عشار خلايا ذاكرة (خلايا - ت و - ب). وعقب جرعة ثانية من نفس الأنتيجين، فإن عشار هذه الخلايا المبداة primed + بمعنى: وجود خلايا الذاكرة - ب و - ت، يكون قد تم إعادة تنشيطها وأن مستوى عاليا (++++ من الجسم المضاد ضد DNP يكون قد أنتج. لاحظ أن الأجسام المضادة ضد التكوينات الفوقية للحامل، سوف تنتج أيضا ولكنها ليست مقاسة في هذه المعايير. إن تحدي الفئران المبداة بـ DNP-BSA بواسطة BSA أعطى قليلا جدا من الجسم المضاد ضد DNP (مجموعة ٢). على الرغم من أن خلايا الذاكرة - ب النوعية لـ DNP قد تم إنتاجها عقب التعرض الابتدائي، أما في التحدي الثاني فإن هذه الخلايا سوف لا تستحث لأنها لم تكن تعرضت لـ DNP.

وفي المجموعة الثالثة بدئ primed الفئران بواسطة DNP-BSA و OVA. لهذا فإن خلايا - ب النوعية لـ DNP لا بد وأن تكون قد استحثت لإنتاج جسم مضاد وخلايا ذاكرة. كما تنشط أيضا خلايا - ت النوعية لمحددات الحامل الموجودة على BSA أو OVA، وعند إعادة التعرض لـ DNP-OVA فإن خلايا - ب النوعية للهابتين، يمكن إطلاقها وسوف توفر المساعدة بواسطة تنشيط خلايا - ت النوعية لـ OVA (الحامل).

كحاملات carriers، وتستحث خلايا - ت بأن تمد الإشارات التي تسبب تمايز خلية - ب المربوطة الأنثيين بجلوبولينها المناعي السطحي، إلى خلية بلازما منتجة للجسم المضاد. وبناء عليه، فإن خلية - ب لا بد أن ترتبط مع الأنثيين كأول إشارة، وبعد ذلك تتعرض لليمفوكاينات lymphokines المشتقة من خلية - ت، بمعنى: عوامل مساعدة، وذلك من قبل أن تنتج الجسم المضاد. ومن أجل أن تهدف بفعالية إشارة التنشيط، الثانية على خلية - ب، يجب أن يرتبط التكوين الفوقي لخلية - ت مع التكوين الفوقي لخلية - ب فيزيائيا. والتجارب التي تؤدي إلى هذه الاستنتاجات ملخصة في الشكل رقم (٦، ٤). فمن المحتمل أن يكون الوضع عند التعرض للأنثيين مختلفا قليلا، بالنظر إلى أن عدد الخلايا التي يمكنها أن تستجيب، سوف يكون منخفضا، وتكون استجاباتها لمختلف العوامل مختلفة عن تلك، التي ترى في الاستجابة الثانوية (انظر أدناه). إن الحاجة الفيزيائية إلى أن تكون المكونات الفوقية لخلية - ب و - ت على نفس الجزيء، من أجل الحصول على الاستجابة المثلى، تفرض مشكلات عندما نأخذ في الاعتبار الاحتياجات اللازمة للتعرف إلى خلية - ت (موصوفة في الفصل الثالث). ويجب تذكر أن خلايا - ت تعرف إلى الأنثيين الذي تم تجهيزه processed والذي قدم مشاركة مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC). لذا فإنه من المستحيل على الأنثيين الطبيعي native أن يشكل فطرة بين سطح الجلوبيولين المناعي، وبين مستقبل خلية - ت. وترتبط خلية - ب بمكونها الفوقي الموجود على الأنثيين الحر، ولكن لا يوجد مكان على هذا الجزيء، يمكن أن ترتبط به خلية - ت حيث إنها تحتاج إلى أنثيين متشارك مع منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ويمكن أن ترى الإجابة لهذه المشكلة عند الأخذ في الاعتبار متطلبات تقديم الأنثيين في تعرف خلية - ت.



وفي المجموعة الرابعة، على الرغم من أن خلايا ذاكرة DNP قد أنتجت بعد التعرض الابتدائي لـ DNP المربوط مع BSA؛ فإنه لم ينتج جسم مضاد عقب التحدي بـ DNP المزود مع حامل مختلف (OVA) حتى على الرغم من وجود BSA أيضا. وهنا يكون قد أنتج خلايا - ب ذاكرة نوعية لـ DNP. وعند التحدي فإن خلايا - ب هذه سوف تتعرض لـ DNP ولكن لا توجد خلايا - ت مبداءة للحامل أو لـ OVA حتى تنتج مساعدة. وسوف توجد بعض خلايا - ت غير المبداءة النوعية لـ OVA والتي سوف تستجيب بمستوى منخفض (بمعنى: استجابة ابتدائية) لتعطي مساعدة من أجل إنتاج مستويات منخفضة جدا، من الجسم المضاد النوعي لـ DNP. وبناء عليه، فلإنتاج الأمثل للجسم المضاد، يجب أن يرتبط الهابتين مع حامل.

تجهيز الأنتيجين وتقديمه Antigen processing and presentation

إن تكشف استجابة الجسم المضاد للأنتيجين المعتمد على خلية - ت يحتاج إلى أن يكون هذا الأنتيجين مشاركاً مع جزيئات قسم - ٢ للعقد التوافق النسيجي الأعظم، بمعنى: **مجهزة processed**، ومعبر عنها على سطح الخلية، بمعنى: **مقدمة presented** في شكل يمكن خلية - ت المساعدة أن تتعرف إليه. وتعرف هذه العملية، بتقديم الأنتيجين، وتؤدي بواسطة الخلايا مقدمة الأنتيجين.

ويتحرك الأنتيجين الذي يدخل الأنسجة في مسار الليمف، إلى العقد الليمفاوية الصارفة. وقد يكون الأنتيجين حراً في السائل، أو محملاً إلى هناك بخلايا تكون لها عادة القدرة على تقديم الأنتيجينات بنفسها. وعند الوصول إلى العقدة الليمفاوية تذهب مختلف أنواع الأنتيجين، معتمدة على طبيعتها الكيميائية، وعلى طريق الدخول وعلى الحالة الطبيعية، لمختلف المناطق، وبذا تكون قادرة على استحثاث مختلف عشائر الخلايا الليمفاوية (الجدول رقم ٢، ٤). وقد تثار persist الأنتيجينات المعتمدة على خلية - ت ومعقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد لسنوات على سطح الخلايا في أشكالها الطبيعية native على حين أن تلك التي تؤخذ باللاقمات الكبيرة التقليدية والمجهزة processed تظل فقط لبضعة أيام أو أسابيع. وقد تؤخذ الأنتيجينات التي تدخل خلال الجلد إلى العقدة الليمفاوية، بواسطة خلايا لانجر هانز الطلائية epithelial langerhan's. وتغير هذه الخلايا من شكلها الظاهري خلال العقدة الليمفاوية، لتصبح خلية متشعبة بينية التصبيغ interdigitating dendritic .

جدول رقم (٢، ٤). الخلايا المقدمة للأنتيجين في العقد الليمفاوية.

المنطقة	الخلية مقدمة الأنتيجين	الأنتيجين
الجيب تحت المحفظي الحافي	اللاقمات الكبيرة للمنطقة الحافية	الأنتيجينات المعتمدة على خلية - ت
subcapsular marginal sinus		
الجرا بات ومناطق خلية - ب	خلايا الجرا بية المتشعبة	معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد
follicles and B-cell areas	follicular dendritic cells	
النخاع medulla	اللاقمات الكبيرة التقليدية	أغلب الأنتيجينات
مناطق خلايا - ت	خلايا المتشعبة بينية التصبيغ	أغلب الأنتيجينات
	interdigitating dendritic cells	

وتتعارف خلايا - ت إلى قطع الأنتيجين المشاركة، مع نواتج معقد التوافق النسيجي الأعظم على سطح الخلايا. وكل الخلايا تعبر عن جزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، لكن جزيئات قسم - ٢ تكون مقصورة على خلايا الجهاز المناعي - الخلايا المقدمة للأنتيجين. وتقدم هذه الخلايا الأنتيجين لخلايا - ت المحددة بقسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (عشيرة س دي - ٤*) ومن ثم تؤدي دورا مهما في استحثاث وتكشف الاستجابات المناعية.

ويوجد عدد كبير من الخلايا المقدمة للأنتيجين في الجسم (الجدول رقم ٣، ٤) معظمها تعبر تكوينيا (أي في الأساس الوراثي لتكوينها) constitutively عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وخلايا أخرى، مثل الخلايا الليمفاوية - ت والطلائيات الداخلية، يمكن أن تستحث لتعبر عن قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمستحثات مناسبة مثل الليمفوكاينات. وتعتمد الأهمية النسبية لكل نوع على ما إذا كانت الاستجابة المطلوبة ابتدائية أو ثانوية وعلى الموقع. وأكثر الخلايا المقدمة للأنتيجين التي درست هي الخلايا المتشعبة dendritic cells. وهذه هي الخلايا المقدمة للأنتيجين التقليدية للأعضاء الليمفية. ومع ذلك، فقد أصبح واضحا الآن أنه في بعض المواقع، قد تكون خلايا - ب خلايا مقدمة أنتيجين مهمة. وتصبح الأهمية النسبية لخلايا - ب أعظم ما تكون أثناء الاستجابات الثانوية، خاصة إذا كان تركيز الأنتيجين منخفضا. وهنا يمكن لخلايا - ب أن تبتلع engulf نوعيا الأنتيجين عن طريق الجلوبولين المناعي لسطوحها. وعند الاستجابة الابتدائية تكون خلايا - ب عند نسبة منخفضة، كما أن مستقبلاتها تكون ذات ميل affinity منخفض؛ وفي هذا الموقف ربما تكون اللاقعات الكبيرة والخلايا المتشعبة أكثرها أهمية.

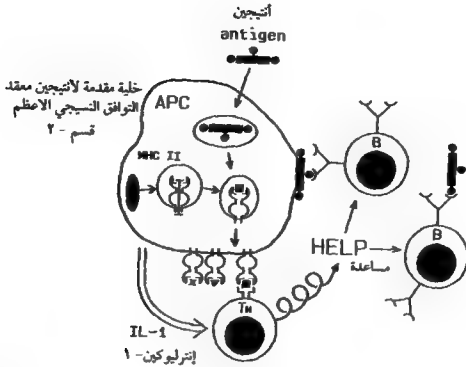
إن الصفة الأساسية لكل الخلايا المقدمة للأنتيجين، هي أنها يمكن أن تبتلع الأنتيجين، وأن تقدمه في سياق جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، إلى خلايا - ت (الشكل رقم ٧، ٤). وحيث إن مستقبل خلية - ت يربط قطعاً من الأنتيجين: يعني تجهيز الأنتيجين، فإنه يجب أن تكون للخلايا المقدمة للأنتيجين القدرة على تكسير الأنتيجين، قبل أن يعبر عنه على السطح، في شكل يمكن أن تتعرف إليه خلايا - ت.

جدول رقم (٣، ٤). الخلايا مقدمة الأنتيجين.

المجموعة	النوع	الموقع	التعبير عن قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي
الخلايا المتبلعة	وحيدات الخلية	الدم	
	اللاقمات الكبيرة	الأنسجة	+
	اللاقمات الكبيرة	الطحال	↓
	للمنطقة الحافية	والعقدة الليمفاوية	++++
	خلايا كابهر	الكبد	
	مايكروجليا	المخ	
الخلايا الليمفاوية	خلايا - ب	النسيج الليمفي	+++ ← +
	خلايا - ت	وموقع الاستجابات	
		المناعة	++ ← 0
الخلايا غير المتبلعة	خلايا لانجرهانز	الجلد	++
داخلية التكوين	الخلايا بنية التصنيع	النسيج الليمفي	
constitutive			
كمقدمات			
مقدمات اختيارية	الخلايا النجمية	المخ	0
	astrocytes		
	الخلايا الحبيبية	الغدة الدرقية	↓
	follicular		
	الخلايا الطلائية	النسيج الوعائي	++
	الداخلية	والليمفي	
	الخلايا الليفية	النسيج العام	
	fibroblasts		

موضح مستوى التعبير عن قسم ٢ - لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بعدد علامات + : 0 =

لا يوجد شيء. السهم يعني أن قسم ٢ - لمعقد التوافق النسيجي الأعظم يكون مستحثاً inducible.



شكل رقم (٧، ٤). تقديم الأنتيجين بواسطة الخلايا المبتلعة الوحيدة النواة. سوف نبتلع الخلية المقدمة للأنتيجين (APC) الأنتيجين عن طريق مستقبلات غير نوعية، أو كمعقدات مناعية باستخدام القطعة المتبلورة Fe ومستقبلات المكمل. ونجهز داخل خلويًا من قبل أن تشارك قطع مع جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي، ثم تعود لسطح الخلية. وفي هذه الحالة يكون للأنتيجين تكوينات فوقية (٠) خلايا - ب مكافئة للهابتين مربوطة مع حامل (■) الذي يحتوي على تنابعات للأحماض الأمينية، يكون من شأنها أن تولد التكوينات الفوقية لخلية - ت بمجرد أن تدمص على سطح الخلية سليبا، أو أن تتصل بمستقبلات نوعية. وسوف ترتبط خلية - ت سي دي ٤ + (ت المساعدة T_H) بمستقبلات نوعية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC مع الأنتيجين وسوف تعرض أيضا لانتريوكين-١ (IL-1). وسوف تتوسع خلايا - ت هذه نسيبيا وتنضج تحت تأثير هاتين الإشارتين لتنتج خلايا - ت ذاكرة. وسوف تعمل عوامل المساعدة على خلايا - ب (B) الموجودة في مجاور وثيق، والتي ترتبط نوعيا بالأنتيجين عن طريق جلوبوليناتها المناعية السطحية، مسببة لها التمايز إلى خلايا بلازما متجة للجسم المضاد. وتستطيع خلايا - ب أن ترتبط بالأنتيجين الطبيعي native، أي غير للجهاز، سواء أكان حرا في الأنسجة المحيطة، أم مسوكا على سطح الخلية المقدمة للأنتيجين. ولذا تستطيع الخلية المقدمة للأنتيجين أن تعمل كبؤرة focus لزيادة كثافة التفاعلات التي تشمل الخلايا والأنتيجين وعوامل النمو. ومن أجل أن تأتي كل هذه الخلايا والجزيئات معا دون وجود بؤرة، فإن ذلك يكون غير مرجح. وتجري هذه التفاعلات في الأنسجة الليمفية الثانوية التي تكون مصممة نوعيا لتسهيل هذه العمليات.

ويؤخذ الأنتيجين إما غير نوعي أو نوعيا بالمستقبلات، مثل الجلوبيولين المناعي السطحي، أو بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc. بعدئذ يعرض للتكسير degradation، ربما داخل أجسام الابتلاع المحللة phagolysosomes أو أي عضيات أخرى متخصصة، إلى قطع يمكن أن تشارك مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن غير المعروف على وجه الدقة التفاعلات بالتفصيل، وأنه من المحتمل دخول مسارات ومواقع مختلفة (موصوفة فيما بعد في توليد الاستجابات المناعية)، ويكون الناتج النهائي هو تحول الأنتيجين إلى حالة، يمكنها أن تناسب التجويف المكون على جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بين التكوينين الأساسيين ألفا - ١ وبيتا - ١. وتعرف خلايا - ت سي دي - ٤* إلى هذا المعقد، وتستحث لتنتج الليمفوكاينات.

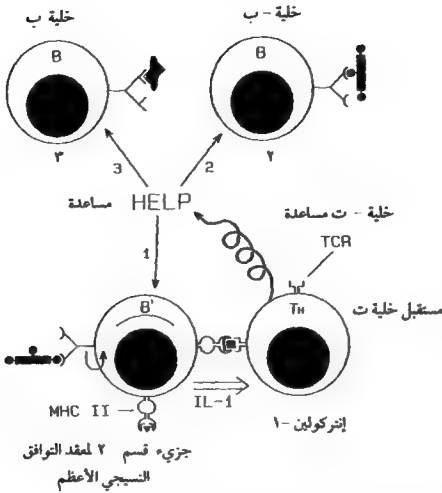
ويمكن شرح تأثير الهابتين/ الحامل، إذا اعتبرنا منطق التفاعلات الخلوية المطلوبة. فيدخل الأنتيجين من موقع الإصابة إلى العقدة الليمفاوية، ثم يؤخذ ويجهز بواسطة خلية مقدمة للأنتيجين، مثل لاقمة كبيرة، أو خلية متشعبة. وتعمل هذه الخلية كبؤرة focus للتفاعلات الخلوية (الشكل رقم ٤، ٧). وباستمرار يعاد تدوير الخلايا الليمفاوية، مع وجود الرغبة النوعية لدى بعضها في أن تدخل إلى العقدة.

وسوف ترتبط خلية - ت بالأنتيجين المجهز على الخلية المقدمة للأنتيجين، وتستحث لإطلاق مختلف الليمفوكاينات، التي سوف يكون بعضها عبارة عن عوامل نمو وتمايز لخلايا - ب. وسوف ترتبط خلية - ب النوعية مع الأنتيجين الحر، الذي يوجد بجوار زوج الخلية المقدمة للأنتيجين/ خلية ت، أو من المحتمل أن تتفاعل مع الأنتيجين غير المجهز الموجود على سطح الخلية المقدمة للأنتيجين. وبهذا تكون خلايا - ت وخلايا متجاورتين بدرجة تكفي خلايا - ب من أن تتعرض لتركيزات عالية من العوامل المشتقة من خلية - ت؛ أي الليمفوكاينات. وربما يكون هذا هو الموقف اللازم لاستجابة ابتدائية، حيث توجد خلايا - ت وخلايا - ب غير المبداة unprimed عند معدل منخفض. فإذا كان محدد determinant خلية - ب ومحدد خلية - ت على جزيئات مختلفة، عندئذ لا يوجد ضمان بأن التكوينات الفوقية التي تتعرف إليها الخلايا المقدمة للأنتيجين، سوف تكونان عن قرب معا في نفس العقدة الليمفاوية، أو حتى في نفس العقدة الليمفاوية.

وفي الاستجابة المناعية الثانوية، سوف توجد خلايا - ب الذاكرة بمعدل عال وبيولوجيين مناعيين سطحيين ذوي ميل عال كمستقبل. ويمكن لخلايا - ب هذه أن ترتبط نوعياً مع الأنتيجين الحر، حتى عند تركيزات منخفضة من الأنتيجين، وذلك عن طريق مستقبلات سطوحها، وبعد التجهيز، تقدمها مباشرة إلى خلايا - ت سي دي - ٤⁺ (الشكل رقم ٤، ٨). وسوف تكون هاتان الخليتان على اتصال وثيق، وبذا فإن عوامل المساعدة المنتجة سوف تستحث خلايا - ب لإنتاج الجسم المضاد. إن الحاجة لأن يكون الهابتين مرتبطاً مباشرة بحامل، تكون واضحة حيث إن التجارب الأصلية، كانت قد أجريت على الاستجابة الثانوية، وهذا هو التفسير الأكثر ترجيحاً لتأثير الهابتين/ الحامل (انظر الشكل رقم ٤، ٦).

وللأنتيجينات المعتمدة على مولدات الانقسام mitogens وعلى خلية - ت قدرة موروثية على دفع خلايا - ب إلى الانقسام والتمايز. وتعتمد الاستجابات المعتمدة على خلايا - ت على خلايا - ت ومتجانها لتتحكم في قسم الجسم المضاد وميله والذاكرة. وأول خلايا تنشط هي خلايا - ت سي دي - ٤⁺ التي تتعرف إلى الأنتيجين في مشاركة مع قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتستجيب هذه الخلايا إلى إشارة من قطعة الأنتيجين / معقد التوافق النسيجي الأعظم، وتنتج متنوعاً من الليمفوكاينات التي تعمل على خلايا - ب وأنواع الخلايا الأخرى متضمنة اللاقعات الكبيرة، الخلايا الطلائية الداخلية والخلايا - ت التي تكون وسيطة في سمية الخلايا. وموصوف أدناه إنتاج مختلف الليمفوكاينات (إنتاج الليمفوكاين).

وبقدر ما يعني تكشف خلية - ب فإن الخلايا المستحثة بالأنتيجين، تتكشف إلى خلية - ب تحت تأثير إنترليوكين - ٤ (المعروف سابقاً بعامل استحثاث خلية - ب) الذي ينتج بواسطة خلايا - ت وثيقة الالتصاق، أو بواسطة خلايا - ت في الجوار، بمعنى - عندما لا تكون الخلية المقدمة للأنتيجين هي خلية - ب. بعدئذ يجعل إنترليوكين - ٥ وإنترليوكين - ٦ الخلايا في حالة تنشيط كامل مع تمايز نهائي إلى خلية بلازما منتجة للجلوبولين المناعي. وقد تم التسجيل عن عوامل أخرى، تشمل إنترليوكين - ١، وإنترليوكين - ٢ وجاما إنترفيرون، وفي بعض الحالات، لتنشط خلايا - ب. والصفات المميزة لمختلف الأنتريوكينات مبينة في الجدول رقم (٤، ٤). وكل هذه الليمفوكاينات



شكل رقم (٨، ٤). تقديم الأنتيجين بواسطة الخلايا الليمفاوية - ب. يمكن لخلايا - ب المنشطة (ب)، ثم تعريضها فعلا للأنتيجين، أن تعادل أنتيجينا نوعيا باستخدام جلوبولينها المناعي السطحي. بعد ذلك يجهز الأنتيجين ويعاد تعريض قطع (■) على السطح مشاركة مع قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد يكون هذا هو الأساس للتعاون النوعي ضد الأنتيجين بين خلية - ت / خلية - ب، حيث إن خلايا - ت النوعية لمحددات الحامل، سوف تستحث للتوسع النسيجي وتنضج وتعطي ليمفوكاينات بواسطة تفاعلها مع معقد التوافق النسيجي الأعظم / الأنتيجين وإنترليوكين ١-١١. بعدئذ سوف تدفع العوامل المساعدة المنتجة خلايا - ب التي تكون قد استحثت بالأنتيجين، لتصبح خلايا بلازما. ويمكن أن تكون خلايا - ب هذه: (١) الخلية التي قدمت الأنتيجين، (٢) خلية - ب بنفس النوعية، غير مرتبطة بخلية - ت لكنها موجودة بالجوار، (٣) أي خلية - ب في قرب وثيق مع خلية - ت المنشطة والتي يكون لها أنتيجين مرتبط نوعيا بالجلوبولين المناعي السطحي لها. وسوف يكون مسار-١ هو الأكثر فعالية، حيث تكون خلية ت و خلية - ب على اتصال مباشر.

تكون نشيطة فقط عند التركيزات العالية، ولذا فإن الخلايا المنتجة والمستجيبة، لا بد وأن تكون وثيقة التجاور معا من أجل إطلاق triggering فعال. وبعض الإنترليوكينات وعدد من العوامل الأخرى، يعتقد بأنها بعد ذلك تسبب نضج بعض خلايا ذاكرة، وتسبب حدوث التحويل إلى قسم آخر في خلايا أخرى. ومن المحتمل أن نسبة مختلف السايتوكاينات الموجودة، تتحكم في تمايز خلايا - ب إلى خلايا بلازما منتجة قسما معيناً من الجسم المضاد. وسوف يحدث كل هذا داخل بيئة المركز المولد germinal center للجيب الثانوي، الذي ظهر ليسهل التفاعلات الخلوية والجزيئية الضرورية.

جدول رقم (٤، ٤). الإنترليوكينات. تعمل العديد من المركبات المدونة في موازنة synergy مع سايتوكاينات أخرى لتتج التأثيرات الأحيائية.

المصدر	الهدف	الأعمال الرئيسية
إنترليوكين - ١ وحيدات الخلية	الخلايا الليمفاوية - ت	تنشيط الخلايا الليمفاوية
(الفا وبيتا) الخلايا المتشعبة	الخلايا الليمفاوية - ب	وسيط التهايم
خلايا - ب	الكبد	الحمي
الطلائع الداخلية	الطلائع الداخلية	بروتينات الطور الحاد
الخلايا الليمفية	هيونثالاماس	الهدم الخلوي
الخلايا النجمية	hypothalamus	
astrocytes		
إنترليوكين - ٢ الخلايا الليمفاوية - ت	الخلايا الليمفاوية - ت	التكاثر proliferation
الخلايا القاتلة طبيعياً	الخلايا الليمفاوية - ب	التنشيط
NK	الخلايا القاتلة طبيعياً	التحول المتناظر النوع
		isotype switching
إنترليوكين - ٣ الخلايا الليمفاوية - ت	منشآت progenitors	استحثاث إنتاج الخلية
	الخلية الساقية stem cell	في نخاع العظام
إنترليوكين - ٤ الخلايا الليمفاوية - ت	الخلايا الليمفاوية - ب	التكاثر
	الخلايا الليمفاوية - ت	التمايز
	اللاقعات الكبيرة	التنشيط
إنترليوكين - ٥ الخلايا الليمفاوية - ت	الخلايا الليمفاوية - ب	التكاثر

التنشيط	الخلايا الإيوسينوفيلية	إنترلوكين-٦	الخلايا الليمفاوية-ت
التكاثر	الخلايا الليمفاوية - ب	اللاقمات الكبيرة	الخلايا الليمفاوية-ت
بروتينات الطور الحاد	الخلايا الليمفاوية-ت	الطلائية الداخلية الكبد	
التكاثر	الخلايا المتعادلة	إنترلوكين-٧	خلايا الأرضية stromal
التمايز	غير الناضجة	الخلايا الليمفية	
عامل الجذب الكيميائي	الخلايا المتعادلة	إنترلوكين-٨	اللاقمات الكبيرة
	الخلايا الإيوسينية	الطلائية الداخلية	
	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الليفية	
	الخلايا الليمفاوية-ت	إنترلوكين-٩	الخلايا الليمفاوية-ت الخلية المشتقة
تكشف خلايا الدم			
haematopoiesis			
تنظيم النمو	الخلايا الحلمية mast	إنترلوكين-١٠	الخلايا الليمفاوية-ت
التمايز	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا الليمفاوية-ب	

اللاقمات الكبيرة = كل الخلايا المشتقة من نسالة الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear.

تنشيط خلية - ت T-cell activation

كما هو الحال بالنسبة لخلايا - ب فإن تنشيط خلايا - ت سي دي - ٤ ' الساكنة يحتاج لإشارتين . الأولى هي الأنتيجين مشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والثانية هي إنترلوكين - ١ . إن توليد الأولى من هذه الإشارات ، قد تمت فعلا مناقشته ، بمعنى : تقديم الأنتيجين . ويوجد نوعان ذوا قرابة من إنترلوكين - ١ (ألفا وبيتا) لهما نفس الوظائف تماماً ، لأنهما يرتبطان بنفس المستقبلات بميول متماثلة . وينتجان بواسطة عدد من الخلايا ، معظمها يمكنها أن تقدم الأنتيجين ، وكاستجابة للعطب وللإصابة وللأنتيجين . وهي تعمل كجزيئات تنظيم مناعي تؤثر في خلايا - ت وخلايا - ب ولكنها تستحث أيضا إنتاج سايتوكاينات أخرى ، مثل عامل قرح الورم وإنترلوكين - ٦ ومختلف عوامل استحثاث المستمرة . وبالإضافة لعمله على خلايا الجهاز المناعي ، فإن لإنترلوكين - ١ دورا مباشراً أو من خلال استحثاث شبكة سايتوكاين ، كوسيط التهابي inflammatory mediator . فعلى

سبيل المثال، فهو يعمل على المخ ليستحث الحمى وفقد الشهية anorexia، وعلى الكبد ليستحث إنتاج بروتينات الطور الحاد، وعلى العظام ليسبب تحريك الكالسيوم.

فإذا ارتبط إنترلوكين-١ بمستقبله على خلية - ت عندما يكون مستقبل خلية - ت قد ارتبط بالأنتيجين / معقد التوافق النسيجي الأعظم، بعدئذ تحدث تغيرات كيميائية حيوية داخل الخلية مؤدية لتخليق ح ن ر (RNA) وبروتين. وتتقدم الخلايا المستجيبة خلال دورة الخلية من فراغ - صفر (G_0) إلى فراغ-١ (G_1). وتبدأ الخلايا في التعبير عن مستقبلات إنترلوكين-٢ وتنتج إنترلوكين-٢. ويعد إنترلوكين-٢ عامل نمو لخلية - ت ويسبب التوسع في عشيرة خلية - ت المستجيبة. وكان يعتقد أصلاً بأن إنترلوكين-٢ هو عامل نمو خلية - ب الوحيد ولكن يعرف الآن بأن إنترلوكين-٤ وإنترلوكين-١ سوف يدعمان نمو خلية - ت على الرغم من أنهما ليسا بمثل قوته. وبعد يومين يتوقف تخليق إنترلوكين-٢ على حين تظل مستقبلات إنترلوكين-٢ حتى أسبوع إذا لم يعاد تنشيط الخلية. بناء عليه، فإنه يوجد بناء داخلياً محدداً لنمو خلية - ت والتوسع النسيجي. وعندما تستحث، تفرز خلية - ت إنترلوكين-٢ الذي يتفاعل مع مستقبلات إنترلوكين-٢ ليكون وسيطاً في النمو. ويمكن أن يكون هذا غمطاً لـ «غدة ذاتية» "autocrine" إذا كانت نفس الخلية التي أفرزت إنترلوكين-٢ هي التي استجشت. أما إذا كانت الخلية المستجيبة في الجوار vicinity للخلية المنتجة عندئذ يصح الاستحثاث غمطاً «حول غدى» "paracrine"، ولا يوجد إنترلوكين-٢ بمستويات يمكن الكشف عنها في الدم؛ وبناء عليه فلا يوجد نشاط غدة صماء endocrine، بمعنى: يكون الفعل على موقع بعيد.

والنوع الرئيسي الآخر للخلية الليمفاوية - ت هو خلية - ت سي دي-٨⁺. ويقتصر تعرف الأنتيجين بهذه الخلايا إلى قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومرة أخرى، فإن هذه الخلايا تحتاج إلى إشارتين لكي تنشط - هما قطعة أنتيجين / معقد التوافق النسيجي الأعظم، وهي الأولى وإنترلوكين-٢ المنتج بخلية - ت المساعدة وهي الثانية. وإن الخلية التي ترى كلتا هاتين الإشارتين، تستجيب بالتوسع النسيجي والتمايز إلى خلية فعالة كاملة النشاط.

وبناء على ماسبق، فإنه يلزم لتنشيط كل من خلية - ب وخلية - ت مؤثران. ويؤكد التعرف إلى الأنتيجين على أن تلك الخلايا فقط، هي التي سوف تصبح فعالة ضد المادة الغريبة، وبأنها هي التي سوف تستدعن، حيث إن عوامل النمو المنتجة تكون غير نوعية للأنتيجين. إن الإمداد Provision بالإشارة الأخرى، مساعدة خلية - ت، قد نشأت لتمد بعوامل النمو ومساعدة التمييز discrimination بين الذات و «غير الذات». وتعتبر الآلية التي يتولد بها التباين في خلية - ب عشوائية، وتوجد خلايا - ب المتفاعلة مع نفسها. وتعرض هذه الخلايا لأنتيجينات الذات طوال الوقت، وأنها في الحقيقة إن لم تكن تحتاج إلى إشارة ثانية فإنها سوف تعطب نسيج العائل. ولأن هذا لم يحدث فإن ذلك يفسر جزئياً بالاقتراح بأن المساعدة لهذه الخلايا، لا تنتج. وسوف نناقش مؤخراً الآليات المسببة لهذا التحمل tolerance وعواقب فشلها.

إن التفاعلات الخلوية المتعددة واشترك مركبات، تكون مطلوبة في تركيزات عالية نسبياً، تستلزم تكشف بيئات متخصصة، حيث يمكن فيها أن تحدث الاستجابة المناعية بوفرة وكفاءة. وبناء عليه فقد تكشفت الأنسجة الليمفية الثانوية، لتحقيق هذه المتطلبات (مشروحة باستفاضة كاملة أدناه).

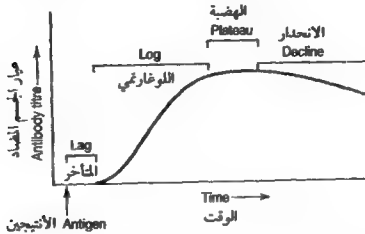
المناعة السائلة (اللاخلوية) Humoral Immunity

تكون الأجسام المضادة، وسيطا في المناعة السائلة بمختلف أقسامها المتباينة. وتنتج هذه الجزيئات بواسطة خلايا من الخط النسيلى للخلايا اللمفاوية - ب كاستجابة للاستحثاث بواسطة الأنتيجين، وفي وجود عوامل نمو مشتقة من خلية - ت. وتوجد أقسام الجسم المضاد المتباينة، عند مواقع تشريحية نوعية وتؤدي مختلف وظائف الحماية.

تخليق الجسم المضاد Synthesis of antibody

عند التعرض لأنتيجين، يتبع إنتاج الجسم المضاد غطاء مميز (الشكل رقم ٩، ٤). إذ يوجد طوراً متأخراً tag phase لا يمكن أثناءه الكشف عن الجسم المضاد. وهذا هو الوقت المأخوذ، لكي تأخذ التفاعلات التي سبق وصفها مكانها، ولكي يصل الجسم

المضاد إلى المستوى الذي يمكن فيه قياسه . وبمجرد أن تبدأ العملية توجد فترة يكون فيها ارتفاع طردي exponential في مستوى الجسم المضاد أو عياره titre . بعدئذ يعقب هذا الطور اللوغاريتمي log phase هضبة plateau يكون مستوى الجسم المضاد فيها ثابتا ، حيث تساوي الكمية المنتجة الكمية المزالة . بعدئذ تتناقص declines كمية الجسم المضاد ، بسبب إزالة معقد الأنتيجين/ الجسم المضاد والهدم الطبيعي للجلوبيولين المناعي .



شكل رقم (٩، ٤) . منحنى إنتاج الجسم المضاد عقب التعرض للأنتيجين . وعند قياس مستويات الجسم المضاد ، بمعنى العيار titer ، بعد التعرض للأنتيجين ، يمكن ملاحظة أربعة أطوار يمكن تمييزها .

وإذا نظر المرء بعمق أكثر إلى ما يحدث بعد ذلك ، فإنه يمكن أن يعزى الناتج النهائي إلى بعض الآليات التي سبق وصفها . فعند التعرض لأنتيجين ، فإن خلايا - ب تلك التي تتعرف إلى التكوينات الفوقية على المادة الغريبة سوف تنشط . وخلايا - ب هذه تحتوي على ح ن د (DNA) معاد ترتيبه ، بحيث تكون قطعة جين السلسلة الثقيلة المتغيرة V_H أعلى المجرى upstream بالنسبة لجين القطع الثابتة . وتتج خلايا البلازما المتولدة منسوخة transcript التي تربط spliced لتعطي ح ن ر رسول m RNA . وينقل هذا خارج النواة ليترجم translated على الشبكة البلازمية الداخلية endoplasmic reticulum إلى السلسلة الثقيلة . وسوف تنتج الخلية أيضا جين السلسلة الخفيفة معاد الترتيب ، الذي سوف ينسخ ويترجم ح ن ر الرسول إلى بروتين . وتشبك السلسلة الثقيلة مع السلسلة الخفيفة ، ثم يفرز جزيء الجلوبيولين المناعي .

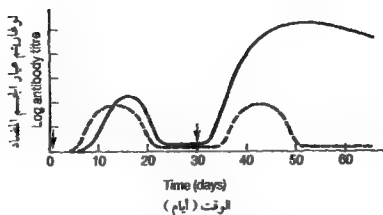
فإذا ما كانت الاستجابة لانتيجين معتمدة على خلية - ت بعدئذ تستطيع خلايا - ب أن تتحول لإنتاج نوع من أنماط isotype آخر، بمعنى أنه في الاستجابة الابتدائية يعطي الجلوبيولين المناعي م (IgM) الطريق لإنتاج الجلوبيولين المناعي ج (IgG). وتكون هذه العملية تحت تحكم من خلايا - ت حيث إنها لا توجد مع الانتيجينات غير المعتمدة على خلية - ت. وسوف يعتمد قسم الجسم المضاد المنتج على الإشارات من خلية - ت. فإذا كانت الخلية موجهة لإنتاج الجلوبيولين المناعي ج (IgG) فإن قطعة جين السلسلة الثقيلة المتغيرة V_H سوف تتوضع في أعلى المجرى upstream من قطعة جين جاما γ . أما ح ن د الذي كان بين الموضع الأصلي من V_H وموضعه الجديد، فإنه يحذف deleted. وبالتالي فإن هذه الخلية سوف لا تكون قادرة على صنع الجلوبيولين المناعي م (IgM) أو د (IgD) في المستقبل. وسوف تنتج خلية البلازما المشتقة من خلية - ب هذه بعدئذ الجلوبيولين المناعي ج (IgG) بنفس نوعية الانتيجين، كما كان من قبل. وإلى حد ما، وتحت تحكم خلايا - ت، فإن نسبة من خلايا - ب المتفاعلة مع الانتيجين، سوف تتكشف إلى خلايا ذاكرة memory cells. وسوف تتفاعل هذه الخلايا، إذا تقابلت مع التكوين الفوقي ثانية، ولكنها هذه المرة لن تكون قادرة على إنتاج الجلوبيولين المناعي م (IgM) حيث إن قطعة جين ميو (μ) قد حذفت.

وكما سبق وصفه في الفصل الثالث فإن تباين تعرف الجسم المضاد، يمكن أن يتوسع بالطفرة الجسدية somatic mutation. وتنتج عادة هذه الطفرات من إدخال incorporation النيوكليوتيدة الخطأ أثناء تخليق ح ن د. وتعرض المناطق عالية التباين hypervariable التي تشفر للأجزاء من الجسم المضاد، التي تعمل على الاتصال مع الانتيجين، لمعدل عال من الطفرة. وتنقسم سريعا خلايا - ب المستحثة بالانتيجين. لذا تكون هناك فرصة متزايدة، بأن خلايا متباينة variant سوف تظهر، كل بتكوين شبه فوقي paratope يكون قد تحور بواسطة الطفرة. وسوف تكون بعض الطفرات ساكنة silent حيث تكون النيوكليوتيدة التي تغيرت غير مؤثرة في الحمض الأميني المستخدم، أو أنها تسبب إحلالا substitution لحمض أميني مشابه. وسوف ينتج عن طفرات أخرى إنتاج شفرات الإيقاف stop codons وما يعقبها من إنهاء termination للسلسلة. وسوف تفشل مثل هذه الخلايا في إنتاج أي جلوبيولين مناعي، حيث إنها لم تعد قادرة بعد ذلك على أن تُستحث بالانتيجين.

وسوف ينتج عن الطفرة في بعض الخلايا إحلال لحمض أميني، داخل التكوين شبه الفوقي paratope الذي يغير ميل الجسم المضاد، للتكوين الفوقي epitope المعين. وقد يكون ميل التكوين شبه الفوقي المحور للتكوين الفوقي، أكثر أو أقل من الأصلي، وفي هذه الحالة، فإن تركيز الأنتيجين سوف يحدد ما إذا كانت الخلايا ستنشط أم لا. فعند التركيزات العالية من الأنتيجين، فإن كلا من الخلايا عالية ومنخفضة الميل سوف تستحثان. ومع ذلك فعندما يكون تركيز الأنتيجين منخفضا، مثلما يستبعد الأنتيجين بالاستجابة المناعية، فإنها فقط الخلايا ذات المستقبلات عالية الميل، التي سوف تنشط. ولهذا السبب فما أن تتكشف الاستجابة المناعية، فإن ميل الجسم المضاد الذي ينتج، سوف يزيد مع تلك الخلايا فقط التي يمكنها أن تظل مرتبطة بالأنتيجين، والتي لا تزال منشطة. وأي خلايا تكون قد جرت لها طفرة جسدية، لتنتج جسما مضادا عالي الميل، سوف تستحث على مدى فترة طويلة، وسوف تكون لها فرصة أكبر، لتتكشف إلى خلايا ذاكرة. وهذه العملية المؤدية لزيادة ميل الجسم المضاد، عندما تتكشف الاستجابة تعرف بـ **نضج الميل affinity maturation**.

ويوجد عدد من الاختلافات على شكل غط profile التفاعل عند التعرض الثاني والتعريضات اللاحقة لأنتيجين، مقارنة بالاستجابة الابتدائية (الشكل رقم ١٠، ٤). فتوجد فترة تخلف lag قصيرة وهضبة ممتدة وانحدار. ويزيد كثيرا مستوى وميل الجسم المضاد المنتج كثيرا وهو في أكثره من النوع المناظر IgG. وسوف يتولد بعض IgM ولكنه سوف يتبع نفس النمط، كما في الاستجابة الابتدائية. وسوف تصبح أسباب هذه الاختلافات واضحة، عندما نعتبر ماهو حادث.

فعندما يقدم الأنتيجين لأول مرة، فإنه ينتخب الخلايا التي يمكن أن تتفاعل ضده. ومع ذلك، فقبل أن ينتج الجسم المضاد، يجب أن تتمايز خلية - ب إلى خلية بلازما. وبالنسبة للأنتيجينات المعتمدة على خلية - ت فإن هذه تتطلب عوامل مشتقة من خلية - ت ومن ثم فيجب أن تكون خلية - ت منشطة. وتأخذ كل هذه التفاعلات وقتا، وحيث إنه توجد فقط خلايا قليلة مبدئيا، فلا بد أن يحدث قدر كبير من التكاثر والتوسع النسيلي. وبناء عليه، فإنه يكون هناك وقت تخلف واضح، قبل أن يمكن الكشف عن الجسم المضاد. وخلايا - ب التي تكون قد استحثت في الاستجابة الابتدائية، سوف



شكل رقم (١٠، ٤). استجابة الجسم المضاد الابتدائية والثانوية. يكون مستوى الجلوبيولين المناعي م (IgM) (٠٠٠٠٠) في المصل والجلوبيولين المناعي (IgG) (ب) موجها مع الوقت بعد التحصين الابتدائي (يوم صفر) والتحصين (يوم ٣) مع نفس الأنتيجين. ويكون عيار الجسم المضاد، أي مقدار كمية الجسم المضاد الموجود، مبينا على مقياس لوغاريتمي.

تكون قد أعادت ترتيب جينات السلسلة الثقيلة للجلوبيولين المناعي. وبهذا تكون قطعة الجين V_H في أعلى المسار upstream من قطعة جين μ الثابتة؛ وبذا يكون أول نوع مناظر ينتج هو IgM. وبمضي الوقت، سوف يحدث تبديل القسم class switch في بعض خلايا - ب مؤدياً لإنتاج الأنواع المناظرة الأخرى. وسوف تحدث الطفرات الجسدية معطية طفرات ميل affinity من خلال انتخاب خلايا تحمل مستقبلات عالية الميل، كلما تناقصت كمية الأنتيجين في النظام. وسوف تنتج أيضاً خلايا ذاكرة. ويحدث اتزان equilibrium عندما يوجد توازن بين كمية الجسم المضاد المخلفة والكمية المستخدمة. بعدئذ تأتي آليات مختلفة على المسرح لتغلق الاستجابة، طالما لم تعد هناك حاجة لها (انظر أدناه). وأبسطها هو إزالة المستحث stimulant، بمعنى: الأنتيجين. لذا فإن إنتاج الجسم المضاد، يتوقف، ويحدث تناقصاً طبيعياً في مستويات الجسم المضاد. وعند تعرض لاحق، فإن الخلايا المستجيبة تكون عند مستوى مختلف من التنشيط، وتكون موجودة بمعدل متزايد. وبناء عليه، توجد فترة تخلف أقصر قبل أن يمكن الكشف عن الجسم المضاد. ويكون النوع المناظر الرئيسي هو IgG حيث إن خلايا الذاكرة التي تولدت عند التعرض الأول للأنتيجين، سوف يكون قد حدث لها تبديل

للقسم، وحذفت قطع ميو ١١ ودلتا ٤ من جينها الثابت. ويكون مستوى الجسم المضاد المنتج أكبر عشر مرات، أو أكثر عما كان عليه أثناء الاستجابة الابتدائية. ويوجد الجسم المضاد لفترة مطولة، ويكون له ميل أعلى للأنتيجين نتيجة لنضج الميل. وكما شوهد في الشكل رقم (١٠، ٤) فإن بعض IgM تنتج أيضا أثناء الاستجابة الثانوية. وهذا الجلوبيولين المناعي تم إنتاجه بواسطة تنشيط خلايا - ب التي لم تكن موجودة في مجمع pool الخلايا الليمفاوية عند التعريض السابق، ولكنها تكشفت وقتها. ويتبع تكشف هذه الخلايا خصائص الاستجابة الابتدائية، التي سوف تعطى استجابة ثانوية، إذا مصادفت الأنتيجين ثانية.

ويحافظ maintained على الاستجابة الثانوية عند مستوى عال، إذ تتناقص فقط ببطء على مدى بضعة شهور. ويمكن أن تعزز boosted الاستجابة حتى إلى مستويات أعلى بمزيد من حقنات injections الأنتيجين حتى الوصول إلى طور عنده لا يمكن أن يحدث أي مزيد من الزيادة. ومن المهم أن يلاحظ أنه بمجرد أن يستجيب الحيوان لأنتيجين، حتى ولو أنه قد عرض له مرة واحدة، فإن الحيوان يستعيد ذاكرة memory للأنتيجين حتى ولو بعد فترة من عدة شهور، أو سنين، ويكون قادرا على التفاعل بوسائل من الاستجابة الثانوية بتحريك mobilization سريع للخلايا المكونة للجسم المضاد. ومن ثم فإن التطعيم ضد العوامل المعدية، مثل الجدري أو فيروس شلل الأطفال، يعطي لعدة سنوات حماية ضد الإصابة، ومع ذلك يحدث تناقصا سريعا بعد التطعيم، في مستوى الجسم المضاد إلى مستوى منخفض، حيث تستعاد الذاكرة. وللحصول على أقصى استجابة، فإن الفترة بين الحقنات الابتدائية والثانوية يجب ألا تكون قصيرة جدا وأي فترة تقل عن ١٠ أيام من المرجح أن تختزل مستوى الاستجابة الثانوية: والحقنات اللاحقة يجب أن يفصلها أسابيع، ثم شهور. إن هذا يسمح بوقت من أجل الزيادة في عدد الخلايا المكونة للجسم المضاد، التي يمكن أن تستحث بالحقنات اللاحقة.

ومن الممكن تحسين القدرة الطبيعية للأنتيجين، ليستحث استجابة مناعية وذلك بتبديله altering أو خلطه مع مادة أخرى (تسمى المعزز adjuvant). وهي طريقة تستخدم كثيرا لتبديل الحالة الطبيعية (الفزيائية) للأنتيجين، وذلك بامتصاصه على هلام معدني

mineral gel مثل هيدروكسيد الألومنيوم aluminium hydroxide . وتعد هذه الأنتيجينات المترسبة مع الشبب alum-precipitating antigens واسعة الاستخدام كعوامل محصنة immunizing للبشر . ويبدو أن مثل هذه الأشكال الدقائقية particulate للأنتيجينات ، تكون قادرة على بدء إنتاج جسم مضاد أكثر كفاءة جدا من نفس الأنتيجينات ، التي لاتتخذ الشكل الدقائقي . وليس مفهوما تماما هذا التأثير ، ولكن قد يعزى إلى التأثير المباشر للمادة الدقائقية على غشاء الخلية الليمفاوية أنه يؤدي إلى تحول transformation أكثر فعالية للخلية ، لتكوين الجسم المضاد عما يمكن أن يحدث بالأنتيجين ، الموجود في محلول .

وهناك عامل آخر قد يكون مهما لبعض أنواع من الأنتيجين ، وهو أن المادة ، الدقائقية تكون أكثر سهولة في الابتلاع الخلوي باللاقمات الكبيرة . وقد بينت هذه الخلايا أنها تسهم في مواقف معينة ، بقيامها بعمل مخزن للأنتيجين لإطلاقه مؤخرا ، ولاستحثات الخلايا الليمفاوية . وبالنسبة لأنتيجين من البروتين يكون المطلوب هو بضعة مئات الميلي جرامات ، لتستحث إنتاج الجسم المضاد . وفوق هذا المستوى تكون الزيادة في الاستجابة صغيرة بالنسبة للزيادة في الأنتيجين المعطى . وعند المستويات العالية من الأنتيجين ، فإن التحمل tolerance ، بمعنى : عدم الاستجابة ، هو الذي يحدث (انظر مؤخرا) . ويمكن هذا أيضا إزالة الأنتيجين من الدوران ، فإن اللاقمات بهذا تحمي الخلايا الليمفاوية من تأثيرات الأنتيجين الزائد ، الذي من المرجح أنه يقدر على شل paralyse الخلايا الليمفاوية ، وليس على الشروع في الاستجابة .

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

عندما يقدم أنتيجين إلى الجهاز الليمفي لفأر ، أو أي حيوان آخر ثديي ، عندئذ فإن كل خلايا - ب التي تتعرف إلى التكوينات الفوقية على الأنتيجين ، سوف تستحث لتنتج الجسم المضاد . فإذا جمع الدم من هذا الحيوان عندئذ ، فإن المصل الناتج سوف يحتوي على أجسام مضادة عديدة تتفاعل مع كل تكوين فوقي (ارجع لشكل رقم ٢ ، ٣) . ويعرف مصل الحيوان المحصن ، بأنه مصل مضاد عديد النسيلة polyclonal antiserum حيث إنه ناتج من عديد النسائل المشتقة من خلايا - ب . وحتى إذا استخدم

الأنتيجين عالي النقاوة، فإن المصل المضاد المنتج، سوف يحتوي على عدد من الأجسام المضادة التي تتفاعل مع الأنتيجين وغيرها من التي تتفاعل مع الأنتيجينات، التي تكون قد صادفت الحيوان طبيعياً أثناء هذا الوقت. وإنه من الصعب جداً أن تنقى الأجسام المضادة المطلوبة من هذا الخليط المعقد، لكن مصادر أخرى من الأجسام المضادة المتجانسة *homogeneous* أو وحيدة النسيلة تكون متاحة.

وبروتينات سرطان نخاع العظام (ميلوما *myeloma*) عبارة عن أجسام مضادة ناتجة بواسطة خلايا بلازما سرطانية. وتنمو هذه الخلايا السرطانية دون الضوابط المعتادة وتوجد كميات كبيرة جداً من هذه الجلوبيولينات المناعية في مصل المريض. فإذا أصبحت خلية - ب مفردة سرطانية بعدئذ، سوف تصبح كل الأجسام المضادة من نوع واحد. وقد كانت هذه البروتينات مفيدة جداً في دراسة تركيب الجسم المضاد، ولكن في معظم الحالات لم تكن معروفة نوعيتها للأنتيجين. ومع ذلك، ففي عام ١٩٧٦ طور ميلشتاين *Milstein* وكوهلر *Kohler* تقنية لإنتاج أجسام مضادة ذات نوعية مفردة على الإطلاق.

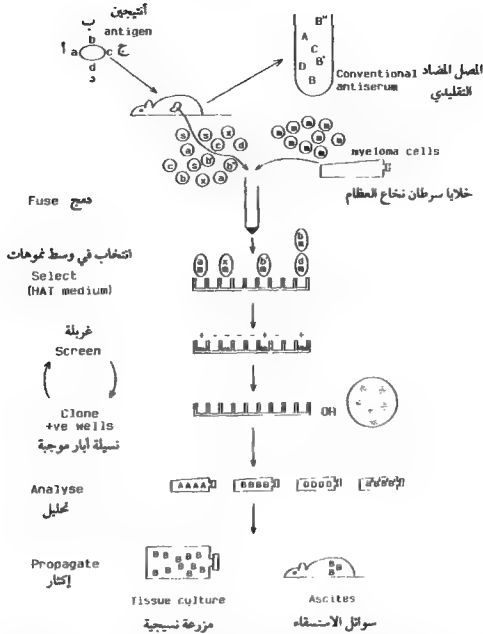
وسوف لاتنمو خلايا بلازما المأخوذة من الجسم في المزرعة النسيجية *tissue culture* ولكنها تموت خلال أيام قليلة. وعلى الجانب الآخر فإن خلايا سرطان نخاع العظام، سوف تنمو إلى ما لانهاية في المزرعة، فإذا أمكن دمج *fuse* هذين النوعين من الخلايا، فإن الهجين السرطاني *hybridoma* الذي ينتج سوف يكون له خصائص كل من الأبوين. وعندما تكشفت الطرق لتوليد النوع المطلوب من خلايا سرطان نخاع العظام، فإنه يمكن أن تنتج بسهولة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

وقد انتخبت خلايا سرطان نخاع العظام *myeloma cells* لتكون لديها صفتان مهمتان. فهي لاتنتج الجلوبيولين المناعي المشفر داخلياً *endogenously coded* كما أنها كانت منقوصة *defective* في إنزيم لمسار البيورين البديل التعويضي *salvage* (وهو إنزيم ناقل فوسفوريبوزيل للهيبوزانثين *Hypoxanthine phosphoribosyl transferase*). وقد استخدمت هذه الحقيقة الأخيرة لانتخاب الهجن *hybrids* حيث تموت ضمنها خلايا سرطان نخاع العظام، التي لاتندمج في وسط يحتوي على هيبوزانثين وأمينوبتيرين

aminopterin و thymidine (هات HAT). وتموت خلايا الطحال غير المندمجة طبيعياً في بضعة أيام.

وتعتبر خلايا الطحال من فأر محصن، هي المصدر العادي للخلايا المنتجة للجسم المضاد. وعادة تعطى الحيوانات التجريبية حقنات متعددة من تحضير، يحتوي على التراكيب المرغوب في أن يتفاعل معها الجسم المضاد. ويزال الطحال بعد نحو ٣ أيام من الحقنة الأخيرة، عند الوقت الذي ستصبح فيه خلايا - ب منقسمة بسرعة. وخلايا - ب هذه تعتبر أفضل الخلايا للاستخدام للحصول على نتائج ناجحة. كما استخدمت أيضاً الجرذان rats كمصدر لخلايا - ب، لكن الباحثين والأطباء يفضلون استخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة بشرية في معالجة المريض. ولهذا الغرض فقد استخدم الدم المحيطي، أو الأسهل الحصول على نسيج ليفي ثانوي، مثل اللوز. إنه من المستحيل لأسباب أخلاقية ethical أن تعرض أفراد البشر لأغلب المواد الأنتيجينية، التي يجب أن تكون مطلوبة لاستحداث أجسام مضادة مفيدة. وبناء عليه، فإن الخلايا تكون متاحة فقط من مرضى بأمراض معينة، مثل الأورام، والأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية، أو من أفراد قد تم أخذهم لقاحات.

وبمجرد أن تنمو خلايا سرطان نخاع العظام، في وسط نمو عادي، وأن يتم تحضير معلق من خلية مفردة محتوية على خلية - ب المبدأة primed؛ عندئذ تخلط عشائر نوعي الخلايا في وجود عامل دمج، لمادة بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol (الشكل رقم ١١، ٤). وبعد الدمج، فإن خليط الهجن والخلايا غير المندمجة تزرع في وسط الانتخاب (هات HAT). ويقفل أمينوبتيرين تخليق البيورين من جديد de novo ويجبر الخلايا على استخدام مسار البيورين البديل salvage. وتموت خلايا سرطان نخاع العظام، لأنه يتقصها إنزيم ناقل فوسفوريوزيل للهيوزانثين (HPR) من المسار البديل. وتموت الخلايا الليمفية طبيعياً خلال بضعة أيام.



شكل رقم (١١، ٤). إنتاج الاجسام المضادة وحيدة النسيلة. تحقن الحيوانات، عادة الفئران، بأنتيجين ما. وفي هذه الحالة يكون الأنتيجين عبارة عن كائن دقيق محتوي على أربعة مركبات سطحية (أ ب ج د) ونحن نحاول أن نحصل على جسم مضاد يتفاعل مع مركب بـ وكل مركب سوف يمتلك عددا من التكوينات القوقية، بمعنى أن ب يحتوي على ب، ب، ب، وسوف يستجيب الجهاز المناعي لهذا الأنتيجين كما أن خلايا ب- التفاعلة مع التكوينات القوقية سوف تستحث. وسوف يحتوى مصل الحيوان على اجسام مضادة أ (A)، ب (B)، ب (B)، وب (B)، ج (C)، د (D). مشتقة من كل خلايا ب التي كانت قد استحثت، بمعنى: مصل مضاد عديد النسائل.

إن أول خطوة في إنتاج الجسم المضاد الوحيد النسيلة، هو إعداد معلق من الخلايا المطلوبة، خلايا ب وخلايا سرطان نخاع العظام (ميلوما myeloma). ويوجد داخل طحال الحيوان المبدا primed خلايا ب التي يمكن استحثاتها لتنتج اجساما مضادة التي تتفاعل مع الأنتيجين. فإذا أزيل الطحال، بعد

→ فترة قصيرة من التحدي بالأنثيجين، فإنه يمكن تخفيض معلق وحيد الخلية والذي سوف يحتوى على خلايا - ب التي استحثت، أب ب ج د، وخلايا الطحال الأخرى، ط (S). ولا توجد خلايا متفاعلة مع ب في الوقت الراهن. وتلدور بألة الطرد المركزي خلايا الطحال وخلايا سرطان نخاع العظام م (m) إلى أن يتكون راسب ثم تدمج معا باستخدام بولي إيثيلين جليكول. وتضاف الخلايا بعد هذه الخطوة، عند تخفيف مناسب، إلى آبار (عيون) wells طبق المزرعة النسيجية. ويكون تركيز الخلايا ماحو مأمول ألا يكون أكثر من هجين واحد مضافا في كل بئر (عين). ولن تدمج كل خلايا - ب المتفاعلة مع الأنثيجين مع خلية سرطان نخاع العظام، بمعنى ج ويضع الهجن المشتقة من خلايا - ب المتفاعلة مع الأنثيجينات الأخرى، إكس X، سوف تتولد وتزرع الخلايا على وسط النمو المحتوى على هيوزانتين وأمينوبتين وثايميدين (HAT) لتقتل خلايا سرطان نخاع العظام الحساسة، التي لم تندمج. وتموت خلايا الطحال غير المتدمجة طبيعيا بعد أيام قليلة. ويمكن أيضا أن تدمج خليتان من خلايا الطحال، أو من خلايا سرطان نخاع العظام، ولكن هذه تموت في عملية الانتخاب، والتي ستعيش فقط وتتكاثر هي الهجن السرطانية (hybridomas) من أم (am)، ب م (bm)، ب م (b/m) دم (dm)، إكس م (xm). واختبر الآبار (العيون) التي تبين غوا الإنتاج الجسم المضاد. وفي هذا المثال تكون المعايرة للجسم المضاد الذي يرتبط بالأنثيجين، لذا فإن إكس م (xm) سوف تستبعد. ويسمح للخلايا في الآبار (العيون) الموجبة أن تنمو ويجب بعد ذلك أن تنسل cloned لتأسيس أن كل الجسم المضاد، إنما هو مشتق في الواقع من خلية مفردة، أي أنها بهذا وحيدة النسيلة. ويمكن تحقيق هذا بتخفيف الخلايا إلى مستوى، يؤكد بأن خلية واحدة فقط هي التي أضيفت لكل بئر (عين) من المزرعة النسيجية، أو بإملاء خلايا مخففة في أجار طري soft agar والتقاط النساقل المفردة. وفي هذا الشرح فإن هذا يؤكد بأن ب م (bm) و د م (dm) منفصلتان. وبعد عدد من دورات التنسيل، فإن ذلك يؤسس أن الخلايا التي توجد في كل وعاء vessel عبارة عن خلايا وحيدة النسيلة. وسوف تنمو الهجن السرطانية بكميات أكبر وسوف يمكن تحليل الأجسام المضادة لمعرفة نوعها النظير ونوعيتها. specificity وسوف يتم إكثار الهجن السرطانية التي تنتج الجسم المضاد بالخصائص المطلوبة، في أوعية مزارع كبيرة، حيث يمكن الحصول على ١ مجم / مل من الجسم المضاد النوعي. وبدلا من ذلك فيمكن حقن الخلايا في التجويف البريتوني لفأر، حيث تنمو فيه لتنتج سائل استسقاقي ascites fluid محتويا حتى ١ مجم / مل من الجسم المضاد النوعي. وفي كل هذه الأطوار فمن المهم تجميد الخلايا، وهذا يمكن استعادتها عند الحاجة إليها. وفي هذا المثال فإن ب م (bm) أنتجت الجسم المضاد ب (B) الذي يرتبط للتكوين الفوقي المطلوب بليليل المطلوب، وقد كان من النوع النظير isotype المضبوط لاستخدامه في مزيد من الفحوصات عن وظيفة الجزئية الذي يتفاعل معه. وتتفاعل A١، (D) مع الجزئيات الأخرى على الأنثيجين، ويجب أن تحفظ الهجن السرطانية أ م (am) و د م (dm) مجمدة لاستخدامها في وقت لاحق. وترتبط ب B ببعض التكوينات الفوقية مثل ب B ولكن الجسم المضاد كان ذا ميل منخفض جدا ولم يكن هو الجسم المضاد المناسب للبحث الجاري. current كما يمكن أيضا الاحتفاظ به للاستخدام في نظام معايرة مختلف حيث تكون له الخصائص المطلوبة.

ومع ذلك، فإن هجن الأورام تعيش، لأن خلايا - ب تمدها بإنزيم ناقل فوسفوريبوزيل للهيوزاثين (HPRT). والخلايا التي تنمو تكون لها الخصائص المطلوبة مثل الآباء - أي القدرة على أن تنمو إلى مالانهاية، من سرطان نخاع العظام والقدرة على إنتاج الجسم المضاد من خلية - ب. إن المزارع المنتجة للأجسام المضادة من نوعية مطلوبة، يجب أن يتم التعرف إليها بمعايير مناسبة، بمعنى: تغريل screened. ومن الضروري أيضا تأسيس أن المزارع عبارة عن وحيدة النسيطة. ولهذا الغرض، فإن خلايا مفردة تؤخذ من هذه المزارع وتنمى وبذا تنتج نسيطة. وهذه النسيطة، حيث إنها ناتج خلية مفردة، سوف تصنع جسما مضادا من نوعية مفردة. وهذه الهجن السرطانية، المنتجة للأجسام المضادة المطلوبة، تنمى بعد ذلك في أوعية مزارع كبيرة، أو أنه يمكن حقنها في التجويف البريتوني peritoneal cavity للفئران. وفي الحالة الأخيرة، فإن السائل الاستسقي ascitic fluid المنتج يكون محتويا على كميات كبيرة من الجسم المضاد. ويمكن تجميد خلايا الهجن السرطانية وتحفظ لمدة طويلة من الوقت، من قبل أن تجدد retrieved وتستخدم ثانية.

وسوف تعطى هذه التقنية كاشفا reagent، وهو الجسم المضاد وحيد النسيطة، حيث تكون كل هذه الجزيئات متطابقة. وسوف يكون لها نفس النوع المناظر isotype والنوع البديل allotype والنوع ذاتي التخصصية idiotypic والنوعية specificity والميل affinity. وعلى التقيض، فإن المصل المضاد الناتج بواسطة الحقن الأنثيقي في حيوان تجريبي سوف يكون خليطا من الأجسام المضادة المتباينة heterogeneous، لا تتفاعل غالبيتها حتى مع الأنثيقيين المحصن immunizing antigen. وعلاوة على ذلك، فإن نفس المصل المضاد لا يمكن أن يعاد إنتاجه مطلقا، ولا حتى عندما يستخدم نفس الحيوان. وبناء عليه، فإن الأجسام المضادة وحيدة النسيطة، هي كواشف محدّدة يمكن أن تنتج إلى مالانهاية على نطاق كبير، وهي توفر مادة قياسية، بحيث يمكن استخدامها بواسطة معامل في كل أنحاء العالم، في دراسات تتراوح من التعرف identification إلى عد enumeration الخلايا المختلفة وتنوع الدم blood typing وتشخيص المرض. وتستخدم أيضا بزيادة في محاولات علاج ومنع المرض.

المناعة الوسيطة بالخلية (المناعة الخلوية) Cell-mediated Immunity

من الصعب تعريف الاستجابات الوسيطة بالخلية، نظرا لأن دفاعات العائل ضد المادة الغريبة، تتضمن فعلا تعاونيا بين التفاعلات السائلة والوسيطه بالخلية. ويعتمد إنتاج الجلوبيولين المناعي على عوامل متجه، بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت واللاقمات الكبيرة، ووظائف فاعلة effector لعدد من الخلايا تكون معتمدة reliant على الجسم المضاد. وبناء عليه، فإن المناعة الوسيطة بالخلية، تميل لأن تستخدم في تفاعلات دفاع العائل، التي يؤدي فيها الجسم المضاد دورا تابعا subordinate.

تكون الاستجابات النوعية الوسيطة بالخلية وسيطة بنوعين مختلفين من الخلايا الليمفاوية - ت التي تمتلك جزيء سي دي - ٨ (CDB) على سطوحها والتي تعرف على قطع الأنتيجين، التي تكون مشاركة مع جزيئات قسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الموجود على الخلية الهدف الأعظم، الموجود على الخلية الهدف مسببة تحللها. أما التعرف المحدد بقسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، فيرى مع خلايا - ت التي تمتلك علامة سي دي - ٤ CD4. وتفرز هذه الخلايا مركبات نشيطة أحيائيا، تعرف بالليمفوكاينات lymphokines، عندما تستحث بمعقد الأنتيجين/ قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتدخل خلايا - ت سي دي - ٤ (CD4+) في نشاطين رئيسيين كل منهما وسيط فيه الليمفوكاينات التي تنتجها. (١) فهي تدخل في التفاعلات الوسيطة بالخلية، لأن الليمفوكاينات يمكنها أن تساعد في إزالة المادة الغريبة باستدعاء وتنشيط الخلايا البيضاء leucocytes الأخرى وحفز استجابة التهابية. (٢) كما تدخل في توليد استجابة مناعية والتحكم فيها، بسبب أن بعض الليمفوكاينات المنتجة عبارة عن عوامل نمو وتميز للخلايا الليمفاوية - ت و ب.

ويمكن لأنواع أخرى من الخلايا، أن تسهم في آليات الدفاع الوسيط بالخلية، ولكن هذه لا تمتلك مستقبلا نوعيا لأنتيجين. وفي الحقيقة، يمكن لكل خلايا الدم البيضاء أن تسهم في دفاعات الجسم الوسيطة بالخلية. فالخلايا القاتلة طيعيا يمكنها أن تدمر الخلايا المصابة بالفيروس وبعض الأورام. وتعد الخلايا اللاقمة في غاية الأهمية في الاستجابات الوسيطة بالخلية. كما تؤدي الخلايا اللاقمة وحيدة النواة mononuclear

phagocytes دوراً مركزياً في المناعة وفي الاتزان بين الخلايا homeostasis. وهذه الخلايا مع الخلايا البيضاء المتعادلة، سوف تقوم بالتقام المادة الغريبة، ويمكنها أن تحرر مركبات نشيطة أحيائياً. وتنتج أيضاً الخلايا الإيوسينوفيلية والقاعدية وسائط الالتهاب. فوجود جسم مضاد نوعي على سطح أنتيجين معين، يمكنه أن يحسسها opsonize للالتقام الخلوي، ولكنه يمكنه أيضاً أن يؤدي إلى تدمير الأنتيجين بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADCC) cell - cytotoxicity - dependent - antiodody.

السمية الخلوية الوسيطة بالخلية Cell-mediated cytotoxicity

يمكن لبعض تحت العشائر من الخلايا الليمفية وخلايا نخاع العظام، أن تدمر الخلايا الهدف التي تكون وثيقة الارتباط بها. إن الأطوار العملية المسؤولة عن ذلك تكون متشابهة لمختلف أنواع الخلايا، على الرغم من أن المركبات التي تكون وسيطة في التعرف إلى الهدف تكون مختلفة.

الخلايا الليمفاوية - ت سامة الخلايا Cytotoxic T-lymphocytes

الخلايا - ت سامة الخلايا (خلايا - ت من T_H-cells) عبارة عن الخلايا الليمفاوية - ت الصغيرة التي تشتق من الخلايا الساقية في نخاع العظام. وتنضج هذه الخلايا في الغدة الزعترية، حيث تكتسب فيها مستقبلاً لأنتيجين، يكون نوعياً لقطعة أنتيجين مشبوكة مع نواتج معقد التوافق النسيجي الأعظم. إن معظم الخلايا الوسيطة في سمية الخلايا المحددة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم عبارة عن سي دي ٨⁺ CD8⁺ وبناء عليه، تتعرف إلى الأنتيجين الذي يكون مشبوكاً مع أنتيجينات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وأن نحو ١٠٪ تكون سي دي ٤⁺ (CD4⁺) وبناء عليه، فإنها تكون محددة بقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن أكثر وظيفة أهمية لهذه الخلايا، تكمن في إزالة الخلايا المصابة بالفيروس. ومع ذلك، فإنها سوف تدمر الخلايا السرطانية والخلايا غير المتوافقة نسيجياً histoincompatible ؛ بمعنى: رفض زراعات النسيج. وفي بعض المواقف، فإنه يمكنها أيضاً أن تدمر الخلايا المصابة بالبكتيريا داخلية الخلايا.

خلايا سامة الخلايا غير المحددة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم

MHC-unrestricted cytotoxic cells

يستطيع عدد من عشائر الخلايا المتراكبة overlapping جزئياً أن تقوم بالقتل غير المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وهذه تشمل ما يطلق عليها الخلايا القاتلة طبيعية (NK) ، والخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين (LAK) lymphokine activated killer والخلايا القاتلة (K) . ولا واحدة من هذه الخلايا تقتل في نمط نوعي للأنتيجين وبالإضافة فإن الآليات المستخدمة قد تتباين بين مختلف الأنواع .

إن معظم الخلايا التي لها القدرة على أداء القتل الطبيعي ، لها شكل ظاهري مثل الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة granular ولها مدى هدي واسع . ولم يتم حتى الآن التعرف إلى المستقبلات الموجودة على الخلايا القاتلة طبيعية NK التي يتم بها التعرف إلى الهدف . وأنها سوف تدمر الخلايا المصابة بالفيروس وخلايا الورم والخلايا المتباينة وراثياً allogenic ولكنها قد بينت أيضاً ، بأنها تنتج عدداً من السيتوكاينات ، متضمنة إنترفرون جاما .

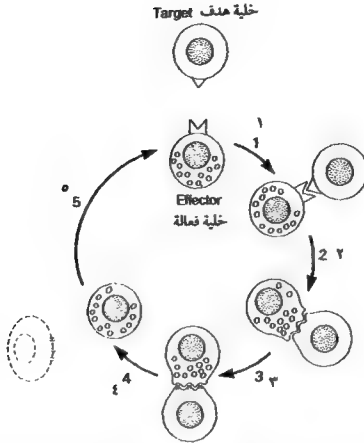
وخلايا الدم المحيطي ، أو خلايا الطحال المزروعة في وجود إنترليوكين -٢ تعطي خلايا سامة الخلية قوية . وأنه من المحتمل أن هذه تكون الخلايا القاتلة طبيعية و/ أو خلايا -ت التي لم تعد بعد مظهرة ، لتحديد معقد التوافق النسيجي الأعظم . وقد استخدم هذا النوع من الخلايا في علاج بعض الأورام . فنزرع خلايا -ت الخاصة بالمريض في المعمل مع إنترليوكين -٢ ثم تعاد إلى المريض . ويمكن أن يوجد موقف مشابه عندما تزرع خلايا -ت مع مولدات الانقسام mitogens . إن خلية -ت المعاملة بهذه الطريقة ، تظهر تأثيرات سامة للخلايا دون تحديد لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . ولعدد من أنواع الخلايا القدرة على تدمير المادة الغريبة ، بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) . وكما يقترح الاسم فإن الاستجابة سامة الخلايا (كيلنج = قتل = سيتو : خلية) تكون وسيطة عن طريق الخلايا معتمدة على وجود الجسم المضاد . والخلايا التي تؤدي هذا النشاط ، يكون لها مستقبل لجزء القطعة المتبلورة f٢ من

الجلوبيولين المناعي وهي، بناء على ذلك، قادرة على الارتباط بالأهداف المغطاة بالجسم المضاد. وقد تعتمد الآليات التي تؤدي لتدمير الخلية الهدف بهذه الخلايا الفعالة، التي تسمى أحيانا الخلايا القاتلة، على الخط النسيلي lineage للخلية المسؤولة. ويبدو أن عددا من أنواع الخلايا، يمكن أن يقوم بالسمية الخلوية غير المحددة بمعد التوافق النسبجي. وتعتمد الطريقة المستخدمة، ومن ثم التقسيم، على الإشارة المستخدمة لتوسط في التعرف. فعلى سبيل المثال، يمكن أن تقتل خلية ليمفاوية كبيرة محبة هدفاً، بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADDC) إذا كان الجسم المضاد، المرتبط بالخلية الهدف، عمل كوسيط في عملية التعرف. ومع ذلك، ففي غياب الجسم المضاد، فإن نفس الخلية يمكنها أن تدمر الهدف بالقتل الطبيعي. وفي الحالة الأولى يمكن أن يطلق على الخلية اسم الخلية القاتلة، وفي الحالة الأخيرة تسمى الخلية القاتلة طبيعياً.

والخلايا البيضاء المتعادلة تعد خلايا ملتزمة والتي عادة تدخل internalize الممرضات وتقتلها داخل خلويها. وفي بعض المواقف قد يكون الهدف كبيراً جداً، مثل الدودة الطفيلية، بحيث لا يمكن أن تؤخذ بالخلية. فإذا كان الطفيل مغطى بالجسم المضاد، فإن الخلايا المتعادلة يمكن أن ترتبط بالممرض، بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة وتكون وسيطة في إزالتها بالقتل الخارج خلوي. وفي هذه الحالة فإن الخلية المتعادلة، سوف تكون خلية قاتلة وسيطة لسمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADDC) ضد الديدان الطفيلية.

آلية التحلل Lytic mechanism

لقد تم وصف ثلاثة أطوار متميزة في سمية الخلايا الوسيطة بالخلية: (١) الارتباط بالهدف، (٢) معاودة ترتيب الحبيبات السيتوبلازمية وتحرير محتوياتها، و (٣) موت الخلية الهدف (الشكل رقم ١٢، ٤).



شكل رقم (١٢، ٤). آلية السمية الخلوية الوسيطة بالخلية . للخلية الفعالة مستقبل يكون قادرا على الارتباط بالخلية الهدف التي تمتلك تركيبا خارجيا (V Nigand) . ويمكن أن تكون هذه هي القطعة المتبلورة Fe للجلوبيولين المناعي ، إذا كانت الخلية الفعالة وسيطة لسمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADDC)، أو معقد التوافق النسيجي الأعظم / MHC / الأنتيجين أو على تغييرات في مستوى مركب متعرف عليه بواسطة خلية قادرة على القتل الطبيعي . وتؤدي هذه التراكيب على الخلايا الهدف والخلايا الفعالة إلى تكوين اقتران conjugate بين الخلية الفعالة / الخلية الهدف (١) . وبعد الارتباط بالخلية الهدف يعاد ترتيب حبيبات الخلية الفعالة ويبدو أنها تحتشد congregare على الغشاء ملاصقة للخلية الهدف (٢) ، وتحرر محتويات الحبيبات في فراغ بين الخليتين (٣) والتي يعقبها موت الخلية الهدف (٤) . ولا تعطى الخلية الفعالة وبعد ذلك تتقدم لتتعرّض خلية هدف أخرى (٥) .

إن تراكيب apposition خلية الهدف والخلية الفعالة يعد ضروريا ، لتجنب تحرر المركبات السامة في مواقع يمكن ، منها أن يسبب ضررا . وما إن يتكون اقتران conjugate بين الخلية الفعالة / الخلية الهدف حتى تظهر الحبيبات السيوتوبلازمية ، لتصبح معادة الترتيب ومتركة على جانب الخلية الملاصق للخلية الهدف . بعدئذ تحرر محتويات

الحبيبات في فراغ بين الخليتين . ويوجد على الأقل ثلاثة أنواع مختلفة من المركبات المخزونة داخل الحبيبات ، والتي يمكنها أن تسبب موت الخلية ، إذ تحتوي خلايا - ت والخلايا القاتلة طبيعياً NK على البرفورين perforin الذي هو عبارة عن بروتين وحيد الجزيء monomeric قريب لمكون المكمل C9 . وفي وجود أيونات الكاسيوم Ca^{2+} ترتبط وحيدات الجزيء بغشاء الخلية الهدف وتتبلمر polymerize لتكون ثقباً pore عبر الغشاء transmembrane . وهذا يقلب upsets التوازن الأسموزي للخلية مؤدياً لموت الخلية . كما تحتوي الحبيبات أيضاً على اثنين من أنزيمات أسترة السيرين serine esterases والتي قد تؤدي دوراً في تحطيم الخلية الهدف . كما ينتج أيضاً عدد من المركبات السامة الأخرى بواسطة الخلايا سامة الخلايا متضمنة ، عامل تفرح الورم - ألفا (TNF- α) ، والسم الليمفي lymphotoxic (TNF- β) ، وإنترفيرون - جاما والعامل سام الخلايا من الخلايا القاتلة طبيعياً . وهذه العملية وحيدة الاتجاه unidirectional والتي تدمر فيه فقط الخلية الهدف . بعدئذ يمكن للخلية الفعالة أن تتحرك وتستبعد خلية هدف أخرى .

إنتاج الليمفوكاين Lymphokine production

يعتمد الذراع الآخر للمناعة الوسيطة بالخلية على إنتاج الليمفوكاينات من الخلايا الليمفاوية - ت المنشطة بالأنتيجين . ويمكن لهذه المركبات التي تنتج في نمط نوعي للأنتيجين أن تعمل بطريقة غير نوعية بالنسبة للأنتيجين لتستدعي recruit وتنشط وتنظم الخلايا الفعالة بالقوة ، التي يمكن بها أن تواجه combat العوامل المعدية .

ويعود فضل المرجع الأول المدون عن إنتاج الليمفوكاينات إلى روبرت كوخ Robert Koch عام ١٨٨٠ . فقد كان كوخ يدرس الاستجابة الخلوية لمرشحات filtrates من مزارع للكائنات الدقيقة ، التي سببت السل الرئوي . وقد أدى حقن الأنتيجين النقي (توبركيولين tuberculin) في جلد أفراد محصنين إلى تفاعل وصل قمته خلال ٢٤ إلى ٧٢ ساعة . وقد تميزت الاستجابة بالاحمرار reddening والانتفاخ swelling وقد كانت مصحوبة بتراكم الخلايا الليمفاوية ووحيدات الخلية والخلايا القاعدية . وبسبب المدى الزمني للتفاعل ، فقد أصبح هذا التفاعل معروفاً الآن بفطر الحساسية النوع المتأخر delayed-type hypersensitivity (DTH) كما سميت بالخلايا المسؤولة بالخلايا الليمفاوية

- ت لنوع فرط الحساسية المتأخر (T_H أو T_{OH}). وسريعا ما تم بيان أن تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة لم تكن وسيطة بالجسم المضاد، ولكنها كانت مسببة بمركبات، الليمفوكاينات، المنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت. وقد تم حديثا جدا بيان أن الخلايا المنتجة للليمفوكاينات تمتلك جزيء سي دي - ٤ (CD4)، وأنها، بناء على ذلك، تتعرف إلى الأنتيجين مشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المرتبط بالغشاء. وعلى الرغم من أن هذه الخلايا قد رمز لها أصلا بالرمز T_{H1} فإنها متطابقة مع تحت مجموعة من خلايا المساعدة (T_H) helper-T cell طالما يدخل الأنتيجين في الاعتبار، وخلايا - ت سي دي - ٤ ($CD4^+$)، والتي لا يزال يشار إليها عادة بأنها خلايا - ت المساعدة، حيث تكون بناء على ذلك قادرة على الوساطة في كل من الأنشطة المساعدة وما يسمى بتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة بواسطة إنتاج الليمفوكاينات. وعلى الرغم من أن مصطلح فرط الحساسية المتأخرة، يقترح عملية مرض إلا أن للليمفوكاينات وظيفة فسيولوجية تسبب فقط في بعض المواقف حدوث بعض العواقب المرضية.

وحيث إن خلايا ت (T_H) هي سي دي - ٤⁺، فإن خلية تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمصاحبة قطع الأنتيجين، تكون مطلوبة لتؤدي وظائفها الواقية. وأنواع الخلايا الرئيسية المسؤولة هي بناء على ذلك اللاقعات الكبيرة وخلايا - ب. إن تجهيز processing الأنتيجين وتقديمه بواسطة هذه الخلايا، قد تم وصفه أعلاه. ويمكن أن تنقسم خلايا - ت المساعدة إلى نوعين على أساس الليمفوكاينات التي تنتجها، ومن ثم الوظائف الرئيسية التي تشجعها (الجدول رقم ٥، ٤). فنتج خلايا ت_١، وإنترفيرون إنترليوكين - ٢ (T_H1) جاما ($IFN-\gamma$) على حين تنتج خلايا ت_٢، إنترليوكين - ٢ وإنترفيرون إنترليوكين - ٥. ويفرز كل من تحت العشريتين إنترليوكين - ٣ وعامل استحثاث المستعمرة (CSF) الذي يدعم تكشف الخلايا المحببة واللاقعات الكبيرة (GM-CSF). وهذه فقط بعض من عديد الساييتوكاينات التي تنتج بواسطة خلايا من الجهاز المناعي. والساييتوكاينات عبارة عن مركبات متحررة من خلايا نوعية، تظهر استجابة معينة من خلايا أخرى لاتعمل عليها. وينتج عدد من هذه المركبات بواسطة الخلايا الليمفاوية (الليمفوكاينات) ووحيدات الخلية monocytes (الكاينات الوحيدة)

monokines وهي مبينة في الجدول رقم (٦, ٤). وتباين الاستجابات المسببة بواسطة هذه المواد ولا تربطها علاقة. ويمكن أن يكون للساييتوكاينات آثار متعددة بطبيعتها الخاصة، لدرجة أنها قد تتباين بين مختلف الخلايا الهدف. كما توجد أيضا تفاعلات معقدة intricate بين مختلف الساييتوكاينات التي تعتمد على المركب المسؤول وحالة تمايز الخلايا المستجيبة.

جدول رقم (٥, ٤). خواص تحت أنواع خلايا - ت م المساعدة (T_H).

T_H2	T_H1	ت م-١	ت م-٢
		علامات الخلية cell markers سي دي -٤	سي دي -٤
		الليمفوكاينات	
-	++	إنترفرون جاما	
-	++	إنترليوكين -٢	
-	++	عامل تقرح الورم - بيتا*	
+	++	عامل تقرح الورم - ألفا	
+	++	عامل استحثاث المستعمرة GM - CSF	
		للخلايا المحبة والخلايا الوحيدة +	
++	++	إنترليوكين -٣	
++	-	إنترليوكين -٤	
++	-	إنترليوكين -٥	
++	-	إنترليوكين -٦	
	+	تنشيط اللافحة الكبيرة +	
	-	فرط الحساسية المتأخرة +	

* عامل نخر الورم.

+ عامل استحثاث مستعمرة الخلايا الحبيبية.

جدول رقم (٦، ٤). السايٹوکائينات ذات الأهمية في الجهاز المناعي. وتعمل العديد من المركبات المفصلة أدناه تآزرياً synergistically لإنتاج آثارها الحيوية.

السايٹوکاين Cytokine	المصدر Source	الهدف Target	التأثير Effect
الإنترڪيولينات ١-٨*			
عامل نخر الورم-ألفا**	اللاقمات الكبيرة	اللاقمات الكبيرة	تنشيط وزيادة نشاط
عامل نخر الورم-بيتا	الخلايا الليمفاوية-ت	الخلايا المحببة	الخلية سامة الخلايا
		الخلايا الطلائية الداخلية	والتصاق الخلايا البيضاء
		هايبوثالاماس hypothalamus	بالطلائيات الداخلية
			والحمى وبروتينات الطور
			الحاد والهدم الخلوي
إنترفيرون-ألفا●	الخلايا البيضاء	كل الخلايا البيضاء	تأثير ضد فيروسي
وإنترفيرون-بيتا			وإستحثات التعبير عن
			قسم ١- من معقد
			التوافق النسيجي الأعظم
			ومضادة للتكاثر .
إنترفيرون-جاما	الخلايا الليمفاوية -ت	خلايا الأنسجة	تأثير ضد فيروسي
	الخلايا القاتلة طبيعيًا NK	الخلايا الطلائية الداخلية	واستحثات على قسمي
			١ . ٢ من معقد التوافق
			النسيجي الأعظم، والتنشيط .
اللاقمات الكبيرة (M)	اللاقمة الكبيرة	المنشآت المخصصة	
عامل استحثات المستعمرة ●●	الطلائية الداخلية	committed progenitors	تستحث الانقسام
	الخلايا الليفية		والتمايز
الخلايا المحببة (G)	اللاقمات الكبيرة	المنشآت المخصصة	
عامل استحثات المستعمرة	الطلائية الداخلية		
	الخلايا الليفية		
الخلايا المحببة -	الخلايا الليمفاوية - ت	المنشآت غير الناضجة	النمو
اللاقمات الكبيرة - GM	اللاقمات الكبيرة	المنشآت المخصصة	التمايز
وعامل استحثات المستعمرة	الطلائية الداخلية	اللاقمات الكبيرة	التنشيط

عامل تثبيط هجرة	الخلايا الليمفاوية - ت	اللاقمات الكبيرة	تثبيط الهجرة
اللاقمة الكبيرة MIF			
عوامل الجذب الكيميائي	الخلايا الليمفاوية	الخلايا البيضاء	تجذب إلى موقع الإصابة أو عطب النسيج
	اللاقمات الكبيرة		
	الخلايا المحيية		
عامل تحول النمو - بيتا	الخلايا الليمفاوية - ت	الخلايا الليمفاوية - ت	تثبيط التنشيط
	اللاقمات الكبيرة	اللاقمات الكبيرة وغيرها	تنظيم النمو

Transforming growth factor- β

* أنظر جدول رقم (٤، ٤) ؛ ** عامل نخر الورم ؛ ● إنترفيرون ؛ ●● عامل استحثاث المستعمرة .
اللاقمات الكبيرة macrophages = هي كل الخلايا المتقدمة من الخط النسيجي لوحيدات النواة
mononuclear lineage

وبالإضافة إلى الخلايا (T_H) التي يظهر أن وظيفتها الرئيسية هي إنتاج الليمفوكاينات ، فإن التفاعلات الوسيطة بالخلية الأخرى تؤدي إلى تحرير السايتوكاينات . وتنتج خلايا - ت التي قد تم تنشيطها ، لتقوم بتسميم مختلف خلايا الليمفوكاينات ، تماما كما تفعل خلايا - ب عندما تستحث بالأنتيجين . وعموما ، تتحكم السايتوكاينات في نمو وحركة وتمايز الخلايا الليمفاوية ، ولكنها تظهر أيضا تأثيرا مماثلا في الخلايا البيضاء الأخرى وبعض الخلايا غير المناعية . وعلى الرغم من أن التقسيم ليس مطلقا إلا أنه يبدو أن خلايا ت^٢ تكون متكيفة لتعمل كخلايا ت - المساعدة التقليدية وذلك لتنشيط وتمايز خلايا - ب بسبب أنواع الليمفوكاينات التي تنتجها (انظر تنشيط خلية - ب أعلاه والجزء الخاص بتوليد الاستجابات المناعية) ، على حين أن خلايا ت - ١ تنتج مركبات تتحكم في تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة ونمو خلية - ت .

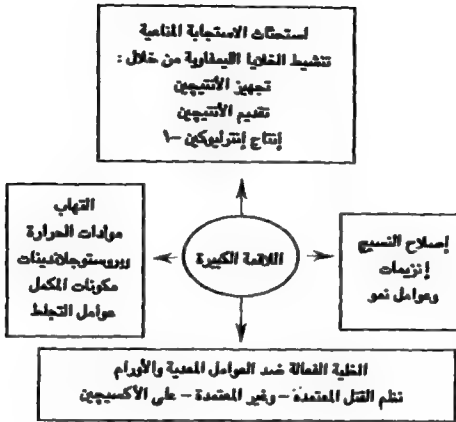
إن الإشارات المضبوطة والآليات المتحكممة في تنشيط خلايا - ت وتحرير الليمفوكاينات غير معروفة . فتحت المجموعة (المجموعات) من خلايا سي دي - ٤⁺ التي تكون منشطة ، بواسطة معقد معين من معقد التوافق النسيجي الأعظم/ قطعة الأنتيجين سوف تحدد نوع وكميات الليمفوكاين المنتجة . وتشمل عوامل التحكم

الأخرى موقع النسيج، وكمية الأنتيجين وحالته الفيزيائية، ونوع الخلية المقدمة للأنتيجين، وحالة إتاحة الخلايا المستجيبة وتنشيطها. وسوف يحدد التوازن بين مختلف الليمفوكاينات المتجهة الاستجابة المتولدة. فمثلا، إذا أنتجت كميات كبيرة من إنترليوكين -٤ وإنترليوكين -٥ وكانت خلايا - ب المستجيبة موجودة، فإن إنتاج الجسم المضاد سوف يكون الصفة الأساسية للاستجابة. وإذا أنتج إنترليوكين -٢ بعدئذ فإن نمو خلية - ت سوف يستحث على حين أن إنترفيرون - جاما (INF- γ) سوف يكون له تأثيرات متعددة متضمنة تنشيط اللاحقة الكبيرة.

دور اللاحقات الكبيرة Role of macrophages

إن للاحقات الكبيرة القدرة على أن تقوم بمتنوع مدهش، من مختلف الوظائف (الشكل رقم ١٣، ٤). فهي تؤدي دورا أساسيا في عديد من نواحي المناعة الوسيطة بالخلية إذ تكون مسؤولة عن بدء initiation الاستجابة، كخلية مقدمة للأنتيجين، وكخلايا فعالة تملك نشاطات قاتلة للميكروبات microbicidal وقاتلة للسرطان tumouricidal. وهي أيضا تنتج عددا من السايٹوكاينات (أو أكثر دقة الكاينات الوحيدة monokines) والتي تعمل كجزيئات تنظيمية. وتشارك هذه الكاينات الوحيدة في الالتهاب والحمى وتؤثر في عمل خلايا أخرى. كما يمكن للاحقات الكبيرة أيضا إنتاج مختلف الإنزيمات والعوامل التي تكون مسؤولة عن إعادة التنظيم والإصلاح عقب عطب النسيج. ومع ذلك، فحيث إنها تحتوي على العديد من المركبات المهمة حيويًا، فإنها بذاتها يمكنها أن تسبب عطبًا إذا تحررت هذه الإنزيمات والعوامل بطريقة غير مناسبة.

وتتحسن العديد من هذه الأنشطة في اللاحقات الكبيرة، التي يكون قد تم تنشيطها activated. وتبدأ اللاحقات الكبيرة الساكنة المؤخوذة من التجويف البريتوني للفأر نشاطا قليلا، مييدا للميكروبات، أو مييدا للأورام، أو قد لا تبديه. ومع ذلك، فإذا عرضت هذه الخلايا إلى ليمفوكاينات متجهة بواسطة خلايا - ت بعدئذ فإنها تستطيع أن تقوم بهذه الأنشطة بكفاءة وفعالية. ويعد تنشيط اللاحقات الكبيرة عملية معقدة، تكون مدفوعة بواسطة العديد من المركبات. ولقد اقترح بأن عملية التنشيط تحدث

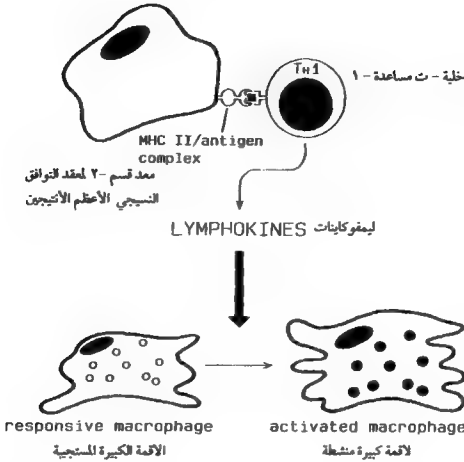


شكل رقم (١٣، ٤). الدور المركزي للاقمات الكبيرة. تعمل اللاقمات الكبيرة كخلايا فعالة منتجة مركبات تكون سامة للكائنات الدقيقة والأوليات والأورام. وهي مهمة في التطور الاستثنائي inductive phase للاستجابة المناعية وتسهم في الالتهاب وإصلاح النسيج.

على مراحل مع الوظائف المختلفة الفعالة، يتم التعبير عنها عند أطوار مختلفة. إن المراحل الانتقالية بين هذه الأطوار، سوف تكون محكومة بمختلف المركبات. وتظهر اللاقمات الكبيرة من مختلف المواقع في الجسم صفات مختلفة، بمعنى: أنها متباينة heterogeneous جدا، وسوف تكون لها مطالب تنشيط مختلفة. ولوحيدات الخلايا بالدم القدرة على قتل عدد من الكائنات الدقيقة. فإذا زرعت هذه الخلايا في المعمل (خارج الجسم in vitro) عندئذ تفقد بعض هذه القدرة. ويؤدي تعريض الخلايا المزروعة للليمفوكاينات إلى استعادتها للنشاط المبيد للميكروبات، وتنشط أيضا مسارات القتل الأخرى.

ويتغير عدد من صفات الخلية المظهرية والوظيفية أثناء التنشيط وتباين درجة التغير مع مختلف أطوار التنشيط. إن قدرة الخلية على الانتشار على السطح، وحجم الخلية ومستوى ونشاط عدد من جزيئات الغشاء، والإنزيمات الداخلة خلوية كل منها سوف تزيد. وتميل كل هذه الآثار لأن تصنع من اللاقمة الكبيرة خلايا أكثر كفاءة وفعالية. وبعد إنترفيرون جاما مركبا قوى التنشيط لللاقمة الكبيرة، حيث يزيد أخذ الأنتيجينات، وذلك بتحسين التعبير عن مستقبلات القطعة المتبلورة Fe والمكمل. ويمكن أن يؤدي هذا إلى أخذ أكثر واستبعاد فعال للأنتيجين، ويساعد ذلك في رفع أنشطة الإنزيمات الداخلة خلوية المسؤولة عن القتل. وحيث إن إنترفيرون جاما يسبب زيادة في التعبير عن قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فسوف يكون هناك تقديم محسن للأنتيجين إلى خلايا - ت سي دي -٤⁺ ($CD4^+$). وسوف يؤدي هذا إلى إنتاج مزيد من الليمفوكاينات، وإلى استبعاد أكثر فعالية للمادة المعتدية.

وتفرز الليمفوكاينات التي تنشط اللاقعات الكبيرة بواسطة خلايا - ت سي دي -٤⁺ $CD4^+$ ، كما قد شاهدنا غالباً بواسطة خلايا - ت م-١ (T_H1). وبناء عليه، فإن تقديم الأنتيجين بواسطة خلية مقدمة للأنتيجين سوف يؤدي لإنتاج الليمفوكاينات بواسطة خلايا - ت التي تحمل مستقبلات خلية - ت النوعية *specific* للأنتيجين المتورط (الشكل رقم ١٤ - ٤). وسوف تنشط الليمفوكاينات المنتخبة أي لاقمة كبيرة مستجيبة في جوار الخلايا المستجيبة. بعدئذ ستقاوم اللاقمة الكبيرة المنشطة الإصابة بالمُمرضات، وتقتل المُمرضات الداخلة خلوية وتدمر خلايا الورم. ويبدو أن عملية التنشيط تعتمد على وجود عدد من الليمفوكاينات، التي تعمل تآزرياً لتستحث التنشيط. فمثلاً، يكون إنترليوكين -٢ وإنترليوكين -٤ وإنترفيرون جاما النقية غير قادرة على استحثاث المقاومة للإصابة، لكن إذا تشارك إنترفيرون جاما مع أي من الآخرين بعدئذ نلاحظ المقاومة. ومما يجب ذكره أن الليمفوكاينات المُنتجة، قد تؤثر في أنواع أخرى من الخلايا بالإضافة لللاقعات الكبيرة.



شكل رقم (١٤، ٤). تنشيط اللاقمة الكبيرة. تقدم خلية موجبة لقسم ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم الأنثيون إلى خلية - ت التي تُستحث بعدئذ لتتج ليمفوكاينات. وهذا التفاعل نوعي للأنثيون حيث إن خلايا - ت فقط التي تحمل مستقبلًا هي التي تتفاعل مع قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنثيون والتي سوف تنشط. وتُستحث بعدئذ الليمفوكاينات المنتجة أي لاقمة كبيرة توجد في الجوار vicinity. وبذا فإن الليمفوكاينات، المتحررة كاستجابة لكائن دقيق معين، قد تؤدي إلى استبعاد مختلف العوامل المعدية بواسطة تنشيط اللاقمة الكبيرة.

كما أن الكائن الدقيق المستحث يمكنه أيضًا أن يُدَمَّر حيث إن اللاقمة الكبيرة المقدمة، سوف تتعرض أيضًا إلى الليمفوكاينات. ومن المحتمل أيضًا أنه حيث تكون الخلية المقدمة مصابة بعامل معين، فإن الخلايا الأخرى في الجوار سوف تكون مصابة بنفس الميكروب. وعلى الرغم من أن خلية - ت قد إتضح بأنها هي الخلية المستجيبة، فإن خلايا - ت- ٢ وخلايا - ت سي دي ٨ سوف تنتج أيضًا ليمفوكاينات تكون قادرة على تنشيط اللاقمة عندما تستحث بواسطة أنثيون.

وللاقمات الكبيرة ووحيدات الخلية بحد ذاتيهما، القدرة على إنتاج عدد من السايٹوكينات المهمة. وهذه الكاينات الوحيدة monokines تتضمن إنترليوكين-١ وإنترليوكين-٦ ومختلف عوامل إستحثاث المستعمرة وعامل نخر الورم -ألفا (TNF- α). ويعمل عامل نخر الورم وإنترليوكين-١ مستقلين أو معا، فيكون لذلك تأثيرات في عديد من الخلايا البيضاء والأنسجة. ويكون عامل نخر الورم مسؤولاً عن النشاط المبيد للورم من اللاقمات الكبيرة، ولكنه يكون مسؤولاً أيضاً عن استبعاد بكتيريا وطفيليات معينة. ويكون له تأثير تآزري مع إنترفيرون جاما في المقاومة لعدد من الإصابات الفيروسية.

توليد الاستجابات المناعية Generation of Immune Responses

عندما نوقش تركيب النسيج الليمفي، فقد تمت الإشارة إلى أن الاستجابات المناعية تحدث في الأنسجة الليمفية الثانوية، بمعنى: العقد الليمفاوية. وفي الفصول السابقة، تم وصف خصائص الاستجابة المناعية المكتسبة والخلايا المسؤولة عن هذه العمليات. ونحن الآن نحتاج إلى أن نعتبر الآليات التي تسهل الخطوات بين دخول الأنتيجين للعائل، وبين إنتاج الوظائف المناعية الفعالة.

إن الكائنات الدقيقة التي تخدش breach الحواجز الميكانيكية لنظام الدفاع الطبيعي innate تدخل الأنسجة وتبدأ في التكاثر. وبزيادة أعدادها، فإن بعض هذه الممرضات الخطيرة، وكذلك أيضاً المواد المدخلة عمداً deliberately، مثل اللقاحات، فإنها تتحرك عن طريق الأوعية الليمفاوية lymphatics إلى عقدة ليمفاوية موضعية. وقد يحمل الأنتيجين بواسطة المسار الليمفي، أو يؤخذ هناك متصلاً بخلية. ومن المرجح أن تكون هذه الخلية من نوع اللاقمة الكبيرة (خلية لانجرهانس في الجلد، أو الخلية النسيجية histiocyte في النسيج) أو خلية متشعبة dendritic cell. وعند الوصول إلى العقدة الليمفاوية تتحرك مختلف الأنتيجينات انتخابياً إلى مناطق، حيث يكون موجوداً فيها عشارٍ مختلفة من الخلايا الليمفاوية. وتذهب معظم الأنتيجينات إلى النخاع حيث يتم فيه أخذها بواسطة اللاقمات الكبيرة التقليدية. ولدى الشخص المحصن تميل معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد للتراكم في الخلايا المتشعبة الجراية follicular dendritic

من القشرة، وقد تثابر هناك لعدة سنوات. وتغير خلايا لانجرهانز في الجلد التي تحمل أنتيجينات من شكلها الظاهري داخل العقدة الليمفاوية، وتوجد في منطقة حول القشرة paracortex (منطقة خلية -ت) كخلايا متشعبة بنية interdigitating.

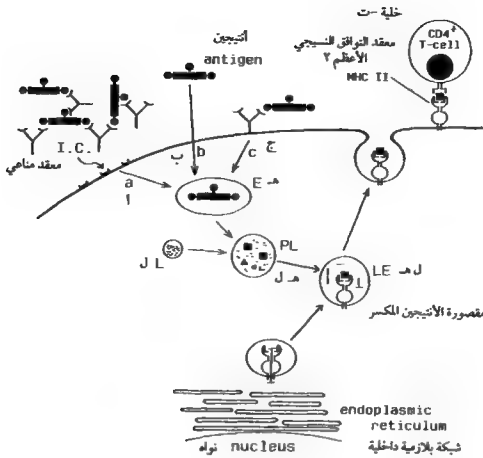
وكما تمت مناقشته سابقا، فإن توليد الاستجابات المناعية السائلة والوسيلة بالخلية تتطلب التعرف إلى الأنتيجين، وبواسطة الخلية المستجيبة، كأول إشارة وثاني إشارة من عوامل النمو/ التمايز، المنتجة بواسطة خلية -ت المساعدة. وتتعرف خلايا -ت فقط، كما تم التأكيد على ذلك، إلى قطع الأنتيجين بمصاحبة جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن توزيع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم يكون مقصورا، في الأحوال العادية، على خلايا معينة من الجهاز المناعي، هي الخلايا المقدمة للأنتيجين. ويمكن في بعض الأحوال أن تقوم خلايا غير ليمفية بتقديم الأنتيجين، إذا استحثت لتعبر عن مركبات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ومن أجل أن تستحث خلية -ت يجب أن يؤخذ الأنتيجين إلى خلية غير ليمفية، وبعاد التعبير عنه على السطح بمصاحبه من مركبات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وحيث أن مستقبل خلية -ت يتعرف إلى قطع الأنتيجين المربوطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإنه يجب أيضا على الخلايا المقدمة للأنتيجين أن تكون قادرة على تجهيز الأنتيجين. إن التعرف المحدد بمعقد التوافق النسيجي الأعظم قسما ١، ٢ بواسطة خلايا -ت سي دي ٨⁺ وسي دي ٤⁺ يتطلب تجهيز الأنتيجين. والمسارات التي تؤدي لمصاحبة قطعة الأنتيجين مع عنصر تحديد restriction معين تكون فقط غير معروفة unravelled. ونحن نعرف القليل جدا عن تفاصيل الطريقة التي بها ينكسر جزيء معين، لينتج قطعاً تشارك مع الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

إن الأنتيجينات التي تصبح مشاركة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، والتي تكون بناء على ذلك مسؤولة عن بدء الاستجابة المناعية بواسطة استحثاث خلايا -ت توجد عادة خارج الخلية، بمعنى: أنتيجينات خارجية exogenous antigens. وتدخل هذه الأنتيجينات وتهضم داخل الجسم المبتلع المحلل Phagolysosome. وفي هذه المقصورة compartment، أو ربما في أي مكان آخر، تتولد أيضا بيتيدات صغيرة. وتنقل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم التي

تكون قد أنتجت بواسطة آلة تخليق البروتين، إلى سطح الخلية في مثنائات vesicles . ويعبر مسار هذه المثنائات إلى السطح المسار الداخلى خلوي endocytic وتصبح قطع الأنتيجين مرتبطة مع جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المخلفة حديثا (الشكل رقم ١٥، ٤) . وفي حالات قليلة يشمل التجهيز فقط الخروج عن الطبيعة denaturation أو فك طبي unfolding الجزئي . ويبدو أن الانشقاق البروتيني لا يكون ضروريا في هذه الأحوال، من أجل أن يرتبط مع الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم .

ومن المعروف، بالإضافة إلى التعدد الشكلى بسلاسل ألفا وبيتا للقسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فإن سلسلة غير متباينة invariant تنتج أيضا . وقد وجدت هذه السلسلة غير المتباينة فقط بمصاحبة جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المعزولة، من قبل أن تصل إلى السطح . ولقد اقترح بأن هذه السلسلة الزائدة تعمل كقناع mask يغطي موضع ارتباط الببتيدة على جزيء قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، حتى يصل المعقد إلى مقصورة خلوية، والتي يكون قد جهز فيها الأنتيجين . وهي قد تتحكم أيضا في نقل جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى موضع، حيث تكون قد تكونت فيه الببتيدات، وعند هذا الطور ربما بسبب تغيرات في الظروف البيئية، مثل الأس الهيدروجيني، فإن السلسلة غير المتباينة تتحرر، وتصبح قطعة الأنتيجين مقيدة بمكانها . وينقل هذا المعقد من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والأنتيجين إلى سطح الخلية .

والآن تكون الخلية المقدمة للأنتيجين، قد أنتجت واحدة من الإشارات اللازمة لتنشيط خلية - ت م ، بمعنى : الأنتيجين بارتباطه مع قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، أما الإشارة الأخرى، إنترليوكين -١، فتكون أيضا قد أنتجت بواسطة الخلية المقدمة للأنتيجين . وتمتلك خلايا - ت الساكنة resting، (وخلايا -ب) بمعنى غير المستحثة، مستقبلا لإنترليوكين -١ . وإذا أطلق triggered هذا المستقبل عندما يكون مستقبل الأنتيجين مشغولا أيضا، بعدئذ تستحث الخلية للعمل . ثم تبدأ خلية -ت في إنتاج إنترليوكين -٢، وهو عامل نمو لخلية -ت، والذي سوف يدعم نموها ذاتها وخلايا -ت الأخرى، بمعنى : نشاط هرموني ذاتي autocrine ونشاط هرموني شبيه



شكل رقم (١٥، ٤). مسار إنتاج معقد قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم / الببتيد. يؤخذ الأنتيجين الخارجي في مثانة بواسطة عدد من المسارات اعتمادا على نوع الخلية المسؤولة. فمثلا، يكون ذلك بواسطة مستقبل القطعة المتبلورة Fc التي تكون وسيطة في أخذ المعقدات المناعية (LC) complexes (١)، غير نوعي (ب) أو بواسطة الجلوبولين المناعي السطحي على خلية ب (ج). وبمجرد أن تدخل الجسم المبتلع phagosome (هـ) فإنها ترتبط بالجسم المحلل lysosome (ل) ويحدث تحلل الأنتيجين داخل الجسم المبتلع للحلل phagolysosome (ل هـ). وغير معروفة الآليات التي تضمن علم التحلل الكامل للأنتيجين لكن عند هذا الطور فإن الأنتيجين، الذي جهاز حاليا، يدخل في اتصال مع جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي. ويكون قد تم تخليق هذه الجزيئات، وتكون قد دخلت في محورات ما بعد الترجمة في الشبكة البلازمية الداخلية وجهاز جولجي. وعندما تشارك أول سلسلتين متعددي الشكل - ألفا وبيتا مع بيتة فإنهما يصبحان سلسلة غير متباينة invariant chain (I). ويعتقد بأن هذه السلسلة غير المتباينة تشغل شق Clef ارتباط الأنتيجين من جزيء قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبمجرد أن ينتقل جزيء قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المشترك مع السلسلة غير المتباينة للسطح، فإنه يدخل إلى مقصورة compartment تحتوي على الأنتيجين المكسر (ل هـ). وتحرر السلسلة غير المتباينة ويرتبط الأنتيجين المقطع بالشق المعرض الآن والذي تكون بين التكوينين الرئيسيين domains ألفا-١ وبيتا-١. ويكمل جزيء قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي المربوط بالانتيجين رحلته للسطح، ويفتا يكون قد تولد معقدا، بمقدوره أن يستحث خلية ت سي دي ٤.

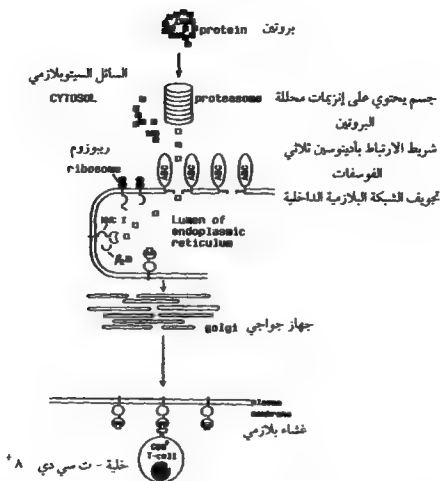
paracrine . وسوف تنتج هذه الخلايا بالتالي ليمفوكاينات أخرى تستحث تنشيط خلايا -ب المطلوبة triggered بالأنتيجين إلى خلايا بلازما ، منتجة للجسم المضاد ، أو يؤدي إلى تكشف خلايا -ت الفعالة effector .

وتتولد الاستجابات المناعية في الأنسجة الليمفية الثانوية مثل ، العقد الليمفاوية . حيث إن عددا من الخلايا والمركبات ، يجب أن تتفاعل كلها معا ، فإن البناء المعماري architecture للنسيج الليمفي الثانوي ، قد نشأ من أجل عمل استحثاث كفاء لاستجابة مناعية . وفي الاستجابة المناعية الثانوية تكون الخلايا المسؤولة عند أطوار مختلفة من التنشيط ، بمعنى أنها خلايا ذاكرة تكون قد تعرضت فعلا للأنتيجين . وبناء عليه ، فإن إشارات عامل النمو قد لا تكون حرجة هكذا ولكنه هو الأنتيجين المشترك مع مركبات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم الذي لا يزال مطلوبا .

وتتعرف خلايا -ت سي دي -٨ ، كما رأينا ، إلى قطع الأنتيجين المشاركة مع جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وتمتلك كل الخلايا ذات الأنوية جزيئات قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على سطحها ، وبناء عليه فمن المتوقع أن تكون قادرة على تقديم قطع الأنتيجين إلى خلايا -ت سامة الخلايا ، التي تكون في معظمها محددة بقسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وتظهر بعض خلايا -ت سي دي -٤ أيضا سمية خلوية ، وبناء عليه فيكون قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولاً . وتكون خلايا -ت سي دي -٨ مسؤولة أساسا عن استبعاد الخلايا المصابة بالفيروس . وتتكاثر هذه الممرضات داخل خلية العائل ، وبناء على ذلك ، فإنه يمكن اعتبار أنتيجيناتها منتجة داخليا . وتتخلق السلاسل الخفيفة من قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، مثل جزيئات قسم -٢ ، بواسطة الريبوزومات على سطح الشبكة البلازمية الداخلية . وتنتج الجزيئات داخل غشاء الشبكة البلازمية الداخلية ، ومن ثم بعد تكوين الجزيء الكامل ، فإنها تتحرك في جهاز جولجي ، قبل أن يتم نقلها إلى السطح . وتشفر فقط السلسلة الثقيلة من جزيء قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم داخل معقد التوافق النسيجي الأعظم . وتوجد هذه السلسلة على سطح الخلية متصلة اتصالاً غير تساهمي non covalently بالجلوبيولين الدقيق - بيتا -٢ . وقد اقترح

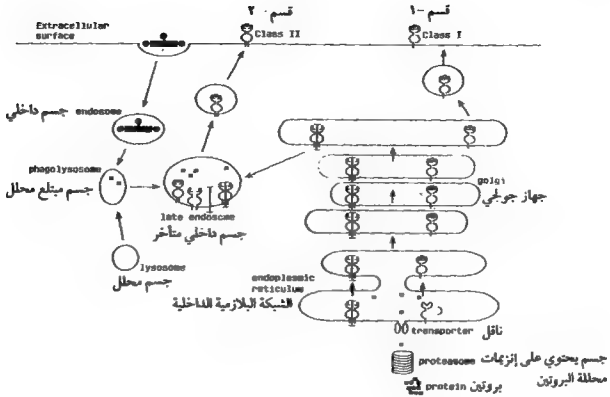
حديثاً أن القطع المنتجة داخلياً من الببتيدات الفيروسية، بمعنى المخلقة بواسطة الآلة التكاثرية replicative machinery للعائل، تصبح مشاركة مع السلسلة الثقيلة قبل، أو عندما، تشارك مع الجلوبولين المناعي -بيتا ٢. بعدئذ ينقل المعقد الكامل، قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع قطعة الببتيد المتصلة، إلى سطح الخلية حيث يمكن التعرف إليه بواسطة خلايا -ت سي دي ٨*.

إن قطع الأنتيجين المشاركة مع جزيئات قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون مشتقة من الجزيئات المنتجة داخلياً، التي تكون قد تخلقت في السيتوبلازم. ولقد أمكن حديثاً التوضيح الجزيئي لمسار التقديم بواسطة جزيئات قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ١٦، ٤). وتتكرر البروتينات الفيروسية والبروتينات الأخرى في السيتوبلازم، بواسطة تراكيب خاصة تعرف بالجسم المحتوي على إنزيمات محللة البروتين proteasomes. وتحتوي المعقدات متعددة المكونات على إنزيمات من شأنها أن تولد بببتيدات قصيرة من البروتينات السيتوبلازمية. ويشفر لاثنين على الأقل من أجزاء المكون component بواسطة جينات توجد في منطقة قسم ٢- من معقد التوافق النسيجي الأعظم. وتؤخذ الببتيدات التي تتولد إلى الشبكة البلازمية الداخلية، بواسطة جزيء ناقل، يشفر له أيضاً داخل منطقة قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وللناقل transporter تركيب مماثل لجزيئات النقل الأخرى الموجودة في الكائنات حقيقية النواة وأولية النواة. وتكون هذه الجزيئات عاتلة من البروتينات، تسمى أشرطة الارتباط بأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP-binding cassettes) (ABC) والتي تستخدم الطاقة من التحلل المائي hydrolysis لأدينوسين ثلاثي الفوسفات، لتسهل حركة مختلف البروتينات والأيونات والمضادات الحيوية عبر الأغشية. وبمجرد أن تدخل الببتيدات المجهزة إلى الشبكة البلازمية الداخلية، فإنها تشارك مع السلسلة الثقيلة لقسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم والجلوبيولين الدقيق -بيتا ٢ لتكون تركيباً يُنقل بعد ذلك إلى سطح الخلية، عن طريق معقد جولجي.



شكل رقم (١٦, ٤). مسار تكوين معقد قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ الببتيد. يحتوي بروتين (■ ■ ■) مخلوق في السيتوبلازم على التكوين الفوقي epitope خلية-ت (أ). وينشطر البروتين في الجسم المحتوي على إنزيمات محللة للبروتين proteasome وتنقل الببتيدات المتولدة إلى الشبكة البلازمية الداخلية بواسطة أشرطة cassettes الارتباط بأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP (ABC). وترتبط الببتيدة مع جزيء قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وتنقل إلى غشاء الخلية.

ويؤكد فصل مساري تقديم الأنتيجين، على أن الأنتيجين الداخلي يتشارك من جزيئات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على حين أن الببتيدات المشتقة من الأنتيجينات الخارجية، ترتبط مع جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (الشكل رقم ١٧, ٤). فالبروتينات التي تُخلَق في السيتوبلازم تُجهَّز وتنقل للشبكة البلازمية الداخلية، حيث تصبح مشاركة مع جزيئات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي



شكل رقم (١٧، ٤). تقدم الأنتيجينات المتولدة خارجيا والمتولدة داخليا. تجهز الأنتيجينات داخلية التولد وتسولد الببتيدات (□). وتشارك هذه الببتيدات مع جزيئات قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وتذهب إلى سطح الخلية إلى حيث يتم التعرف إليها بواسطة خلايا - ت سي دي ٨*. وتؤخذ الأنتيجينات خارجية التولد إلى داخل الخلية endocytosed، وتكسر جزئيا وتدخل الببتيدات (■) الجسم الداخلي المتأخر endosome. وتشارك داخل هذه المقصورة مع جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، التي يكون قد تم إنتاجها في الشبكة البلازمية الداخلية. وتتفاعل جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع السلسلة غير المتبانية invariant chain (I) التي توجه المعقد إلى الجسم الداخلي المتأخر. وبعد أن ترتبط الببتيدات يجزئ قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ينقل إلى سطح الخلية، حيث يتم هناك التعرف إليها بواسطة خلايا - ت سي دي ٤*.

الأعظم المنتجة حديثا. وعند هذا الموقع الذي هو موضع الارتباط على جزيئات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم المخلقة حديثا، يكون غير معرض inaccessible نتيجة لوجود السلسلة المتبانية. بعدئذ تؤخذ مباشرة جزيئات قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع بيتيدة الارتباط إلى سطح الخلية. أما جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق

النسيجي الأعظم مع السلسلة غير المتباينة المتصلة، فتأخذ طريقها لجسم داخلي endosome متأخر، حيث تعرض للببتيدات المشتقة من المادة المدخلة. وداخل هذه المقصورة تفقد السلسلة المتباينة، وتقيد bound بببتيدة. بعدئذ تنقل جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى سطح الخلية. وبناء عليه، فإن الموقع الذي يجهز فيه الأنتيجين يحدد ما إذا كان سيتشارك مع قسم ١- أو مع قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد تم التسجيل عن استثناءات من هذه القاعدة، عندما ينتج موقع التخليق، أو المميزات الأخرى في جزيئات متتجة داخليا ثم ترتبط مع جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبفس الطريقة فإن الأنتيجين الخارجي بدلا من أن يرتبط مع جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، فقد يصل إلى موقع تشارك قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ الببتيد ويعبر عنه في مضمون قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وقد تم وصف ذلك في مواقف، حيث تؤخذ فيها كميات كبيرة من الأنتيجين بواسطة الخلايا المقدمة للأنتيجين. ويفسر هذا الفصل في مسارات التجهيز لماذا تكون خلايا -ت سي دي -٤ وخلايا -ت سي دي -٨ مسؤولة عن تدمير الأنتيجينات خارجية التولد exogenously وداخلية التولد endogenously على الترتيب.

ويولد تجهيز الأنتيجين، سواء من قسم ١- أو ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، بببتيدات، تتشارك بعدئذ مع تجويف ارتباط الببتيدة peptide binding groove لعناصر التحديد، بمعنى: جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. ولاتعرف الآليات التي تحدد أي الببتيدات ستتج من بروتين معين، لكن بعض المعلومات متوافرة عما يكون التكوين الفوقي epitope خلية -ت. إن خصائص الببتيدات التي تشتمل على قطع الأنتيجين المشاركة مع قسم ١- أو ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، تختلف في عدد من المظاهر. فمن بروتين واحد يبدو وجود تكوين فوقي سائد، عادة من ٨ أحماض أمينية في الطول، الذي يرتبط بجزيء معين من قسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. أما بالنسبة لقسم ٢- من معقد التوافق النسيجي الأعظم فيبدو أن الببتيدات تكون متباينة heterogeneous وأكبر قليلا عن الببتيدات المرتبطة بقسم ١- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

ولا تعطي مسارات التجهيز أي آلية، يكون من شأنها أن تمكن العائل من التفريق بين جزيئات الذات والجزيئات الغريبة. وإنه من المقترح أن العديد من جزيئات قسم - ١ و - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تظهر عند السطح، متصلة مع قطع من جزيئات الذات. ومن المحتمل بأن كثافة قطع الذات للفرد، تكون منخفضة جدا لتطلق استجابة، عندما يكون الجزيء الغريب، والذي من المرجح أن ينتج، أو يؤخذ بكميات كبيرة، موجودا فإنه يجعل خلية - ت النوعية ترى كفاية من الأنتيجين على سطح الخلية المطلوب تنشيطها. وسوف تناقش أدناه الآليات الأخرى، التي تؤدي إلى التحمل tolerance ؛ أي عدم التفاعل ضد الذات.

وبناء على ذلك، فإن جزيئات قسم - ١ و - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون حرجة لتوظيف خلايا - ت. فإذا لم يصبح الأنتيجين مشاركا مع هذه الجزيئات عندئذ، فسوف لاتوجه استجابة مناعية معتمدة على خلية - ت ضد هذا الأنتيجين. وحيث إن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون متورطة في بدء الاستجابات المناعية، بواسطة تقديم قطع الأنتيجين إلى خلايا - ت، فإنها يمكن أن تتحكم سواء حدثت الاستجابة أم لا. وقد تم بوضوح بيان أن مستوى أي استجابة مناعية ضد أنتيجين معين، إنما تكون محكومة بواسطة جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وأن الجينات التي تشفر لهذه الجزيئات، بمعنى جينات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، تكون بناء على ذلك قد تمت الإشارة إليها على أنها **جينات الاستجابة للمناعة (Ir genes) Immune response genes**.

ويجب أن يكون واضحا أنه، إذا لم يشارك الأنتيجين مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للفرد، فإنه بعد ذلك لاتتولد الاستجابة المناعية. وحيث إن معقد التوافق النسيجي الأعظم يشفر لجزيئات تكون متعددة الشكل، سوف تقوم خلايا بعض الأفراد بتقديمها، وبناء عليه تستجيب إلى، بعض قطع الأنتيجين، على حين أن خلايا من أفراد آخرين سوف لاتفعل ذلك. ومن حسن الحظ فإن أكثر من قطعة أنتيجينية، يمكن أن تتولد من كل مُمرض pathogen، وإلا فإن التي لاتستجيب لتتابع معين سوف تكون عرضة لهذا الكائن الدقيق. وعلاوة على ذلك، يمكن أن يكون لدى الأفراد ستة جينات مختلفة لقسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، وبناء على

ذلك تكون هناك فرصة متزايدة لبعض القطع، التي سوف ترتبط بواحد على الأقل من جزيئاتها من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وباستخدام أنتيجين بسيط يحتوي على تكوين فوقى مفرد لخلية -ت وسلاسل ثقية الخط inbred من الفئران، فإنه يمكن التعرف إلى الأنماط المظهرية phenotypes المستجيبة responder وغير المستجيبة. وقد أوضح هذا أنها تكون محكومة بجينات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم للتأثير جينات الاستجابة (Ir genes). وهذا الموقف الذي يحدث كله أو لا يحدث all or none لا يشاهد مع الأنتيجينات المعقدة، حيث سوف تنتج العديد من مختلف تعقيدات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم/ قطع الأنتيجين. ويستتبع ذلك مستويات مختلفة ونوعية في الاستجابة، التي سوف تستحث عند الأفراد الذين لديهم جزيئات مختلفة من قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، والذين يكونون بناء على ذلك قد أنتجوا مختلف معقدات معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنتيجين، على خلاياهم. وإنه من المعقول التوقع بأن استجابة أعظم سوف تتولد في العائل، الذي يكون قد أنتج عددا من مختلف القطع المشاركة مع عدد من نواتج قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، مقارنة بفرد يكون لديه عدد قليل من قطع الأنتيجين المشاركة مع واحد فقط أو اثنين من جزيئات قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم.

ويمكن أيضا التحكم في تأثيرات جينات الاستجابة المناعية على مستوى مستقبل خلية -ت. فإذا لم يكن لدى فرد خلية -ت بمستقبل يمكنها من التعرف إلى معقد معين للأنتيجين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإنه لن تتولد بعدئذ استجابة مناعية. وتتولد ذخيرة repertoire مستقبل خلية -ت في الغدة الزعترية، حيث يتم فيها إعادة ترتيب جينات خلايا -ت غير الناضجة لتعطي مستقبلا وظيفيا. إن خلايا -ت التي تتفاعل تقاطعيا cross-react بقوة شديدة مع جزيئات الذات تحذف deleted مثلما يحدث للخلايا التي لا تتفاعل مستقبلاتها مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم. وبناء عليه، فإن خلايا -ت التي تتفاعل بضعف مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم تُنتخب، لتنضج وتترك الغدة الزعترية. وعندما تتقابل هذه الخلايا مؤخرا مع معقد أنتيجين/ معقد التوافق النسيجي الأعظم، فإن وجود الأنتيجين يقوي التفاعل الضعيف بين مستقبل خلايا -ت/ معقد التوافق النسيجي الأعظم مؤديا إلى إشارة اسحاث

نتنقل إلى خلية -ت. وإذا كان لأكثر من سبب أن حذفت استجابة خلية -ت لتشكيل configuration معين من معقد التوافق النسيجي الأعظم أو أحبطت، أو لم تتكون، فإنه بعدئذ لا تولد استجابة مناعية ضد هذا الأنتيجين. ويوجد ما يعرف بالثقب hole في ذخيرة repertoire خلية -ت.

ويوجد في العقدة الليمفاوية خلية مقدمة للأنتيجين، تكون قد جهزت الأنتيجين وقدمته إلى خلية -ت سي دي -٤ في إطار قسم -٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. إن خلايا -ت التي تتعرف إلى المعقد الذي يشمل معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الأنتيجين، والتي تكون قد استحثت بواسطة إنترليوكين -١ تتكاثر وتنتج إنترليوكين -٢ الذي يسبب مزيداً من التكاثر وإنتاج مختلف الليمفوكاينات الأخرى. وسوف تشتمل هذه الليمفوكاينات على عوامل نمو ونضج لخلايا -ب وللخلايا الفعالة الأخرى. وسوف تستحث خلايا -ب، التي يوجد عليها جلوبولين مناعي سطحي، حيث يمكن أن يرتبط بالأنتيجينات الموجودة بالعقدة الليمفاوية، ومن ثم بهذه الليمفوكاينات وتتكشف إلى خلايا بلازما منتجة للجسم المضاد. وسوف يترك الجسم المضاد المنتج بواسطة هذه الخلايا في وعاء ليمفي مُصدر، ويدخل الدم عند القناة الصدرية. عندئذ يقوم الجهاز الدموي بتوزيع الجسم المضاد خلال الدوران وإلى سوائل الجسم، اعتماداً على النوع المناظر الذي تم إنتاجه. بعد ذلك سوف يتفاعل الجسم المضاد مع الأنتيجين الذي يقابله ويساعد على تدميره. وسوف تستحث خلايا -ت الفعالة غير الناضجة، التي تفاعلت مع الأنتيجين في الدم المحيطي، أو في العقدة الليمفاوية، لتعطي خلايا ناضجة فعالة، ثم تترك العقدة الليمفاوية وترجع عن طريق الدم إلى موقع الإصابة لتساعد في تدمير الممرض.

إن الضرورة لمثل هذه الآلية المعقدة للتعرف بواسطة خلايا -ت قد يصعب فهمها في البداية. وتتعرف خلايا -ب إلى الأنتيجين الحر، ولكن لماذا لا تستطيع خلايا -ت؟، ومن المحتمل أن يكمن الجواب في حقيقة أن خلايا -ت نشأت لتكمل فعالية نظام الدفاع السائل. ويعد الجسم المضاد سلاحاً فعالاً ضد الممرضات الخارج خلوية سواء كانت لوحدها، أو بمصاحبة عوامل أخرى (مثل المكمل) أو خلايا (مثل الخلايا اللاقمة). ومع ذلك، فإذا استطاع الممرض أن يخترق خلية عائل، وأن يحيا بعدئذ،

فإنه يكون حقا في مأمن من تأثيرات الجسم المضاد. وقد نشأت خلايا -ت لتتصدى لهذه الكائنات الممرضة، وبناء عليه فإنها تحتاج أن تتعرف إلى الخلايا المصابة. وتوجه منتجات معقد التوافق النسيجي الأعظم خلية -ت إلى سطح الخلية الهدف. ومن ثم، فعلى الرغم من أن هذه الخلايا تكون فعالة في تدمير الخلايا المصابة، وأن الفرد بالتعرف إلى تراكيب الذات (أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم) فإنها يمكن أن تدخل في خطر تدمير الذات. بناء عليه، وبالتوازي، فإنه يبرز الاحتياج لمساعدة خلية -ت كإشارة ثانية في تنشيط الخلايا الفعالة. ويعطي هذا الفرصة لإزالة، أو عدم استحداث الخلايا الذاتية قوة التفاعل (انظر التحمل tolerance، أدناه).

إن الوظيفة الرئيسية لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، هو أن يتأكد من أن خلية -ت تقوم بعمل اتصال مع الأنتيجين على سطح الخلية. ولا تستطيع هذه الخلايا أن تدمر الميكروبات الخارج خلوية، كما أنها سوف تثبط في إزالة الكائنات الممرضة الداخل خلوية، إذ لم تستطع أن ترتبط مع الأنتيجينات الحرة. وعند الإصابة الفيروسية، بعد الدخول المبدي للكائن الممرض، عندما تكون آلية العائل التكاثرية تقوم بتخليق دقائق خلفة progeny الفيروس، فإنه لا يمكن الكشف عن وجود أي عامل معد. وعند هذا الطور تشارك قطع الأنتيجين مع المنتجات الجينية لقسم -١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم ويعبر عنهما معا على سطح الخلية. إن قتل خلية العائل بواسطة خلية -ت سامة الخلايا، سوف يمنع إنتاج الفيروسات virion الخلفة. وتعرف خلية -ت سامة الخلايا إلى اثنين من الملامح قبل شن الهجوم striking: (أ) الإصابة الفيروسية عن طريق وجود قطع الأنتيجين و (ب) سطح الخلية بواسطة قسم -١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. ويرتبط مستقبل خلية -ت لكل هذه الوحدات entities ويزيل الخلية الهدف. وإنه ليس كافيا استخدام هذه الخلايا، لتدمير دقائق فيروسية حرة مفردة، لأن الجسم المضاد يمكنه أن يفعل ذلك.

أما بخصوص البكتيريا والأوليات الداخل خلوية، أي القدرة على التكاثر مستقلة، فإن تدمير الخلايا المصابة لا بد وأن ينتج عنه انتشار dessimination الكائن الممرض. وفي هذا الموقف، فإن الخلايا الفعالة لا تزال في حاجة لأن تتعرف إلى الخلايا المصابة. وهنا أيضا، يدخل معقد التوافق النسيجي الأعظم في عملية التعرف، ولكن

استراتيجية مختلفة يجب أن تستخدم، لتدمير الكائن الممرض. وتكون اللاقمات الكبيرة هي المكان العادي لحدوث الإصابة، لذا فإنه يجب أن يستخدم عنصر تحديدي restriction element مختلف. وتعتبر قطع الأنتيجين المشاركة مع جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم- إشارة لسطح اللاقمة الكبيرة- وخلايا-ت سي دي ٤- لإنتاج الليمفوكاينات، التي تنشط اللاقمة الكبيرة إلى حالة يمكن فيها قتل الكائن الممرض داخل خلويًا. وإذا هرب الكائن الممرض، لأن الخلية الهدف قد تم قتلها، عندئذ تكون الليمفوكاينات قد نشطت اللاقمات الكبيرة الأخرى الموجودة في الجوار. وسوف تدمر الكائنات الممرضة التي تدخل أي خلية من هذه الخلايا، بسبب البطارية المعززة من المركبات المبيدة للميكروبات.

ويجب عند توليد أي استجابة مناعية تنشيط خلايا-ت، لتنتج عوامل مساعدة. وسوف تقوم خلايا-ب التي تنتج الجسم المضاد النوعي للأنتيجين بإدخال internalize هذا الأنتيجين من خلال الجلوبولين المناعي السطحي. ومرة ثانية، فإن الخلية، خلية-ب تكون هي الهدف لخلية-ت لكي تتعرف وأن قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم يكون هو الإشارة المستخدمة لإنتاج الليمفوكاين، عندما يكون ذلك مطلوبًا. وسوف تؤدي خلايا تقديم الأنتيجين الأخرى وظيفة مشابهة، هي التأشير signalling خلية-ت المستجيبة، لتنتج عوامل مساعدة في جوارها داخل العقدة الليمفاوية، حيث إن خلايا-ب المتفاعلة ضد الأنتيجين من المرجح أيضا أن تكون على مقربة مما يجري. ويجب أن تعمل خلايا-ت اتصالا communicate وتفاعلا مع الخلايا الأخرى من أجل عمل الاستجابة المناعية المناسبة، كما أن المركبات المشفرة لها بواسطة معقد التوافق النسيجي الأعظم، تقوم بالتأكد على أن التفاعلات الخلوية المطلوبة تحدث بكفاءة.

التحكم في الاستجابات المناعية Control of Immune Responses

يمكن أن يستحث أي أنتيجين نوعين من الاستجابة، إما المناعة immunity أو التحمل tolerance. فالتحمل ماهو إلا اكتساب acquisition عدم تفاعلية نحو أنتيجين معين. ويعتمد تولد المناعة، أو التحمل بدرجة كبيرة على الطريقة التي يتقابل فيها الجهاز المناعي بالأنتيجين. وبمجرد أن يُستحث الجهاز المناعي، فإن الخلايا المشمولة تتكاثر وتنتج

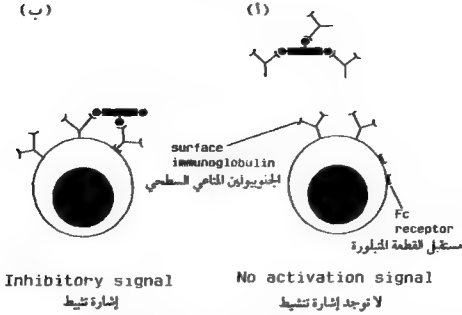
استجابة صوف تستبعد العامل المعتدي . وإنه من الضروري بعدئذ أن تخمد dampen down الخلايا المتفاعلة ، وأن تعمل مختلف آليات التغذية الاسترجاعية feedback من أجل تحقيق ذلك .

دور الأنتيجين Role of antigen

إن المنظم regulator الابتدائي لأي استجابة مناعية ، إنما هو الأنتيجين نفسه . وهذا يعطي معنى ، حيث إنه من المهم أن تبدأ استجابة ، عندما يدخل الأنتيجين إلى العائل . وبمجرد أن يستبعد فإنه من الإهدار wasteful ، وفي بعض الحالات يكون من الخطر ، أن يستمر الجسم في إنتاج آليات فعالة . ويستحث الأنتيجين الجهاز المناعي من خلال مستقبلات نوعية ؛ وما إن يتوقف حدوث ذلك ، فإن الخلايا تتوقف عن أن تنشط وتموت . وسوف تكون قد تكونت خلايا ذاكرة ، لتتفاعل إذا ما عاود الأنتيجين ملاقاتها . re-encountered

دور الجسم المضاد Role of antibody

تُنظَّم العديد من النظم الأحيائية بواسطة منتج ، يثبط التفاعل بمجرد الوصول إلى مستوى معين . إن مثل هذا النوع من التغذية الاسترجاعية السالبة ، تشاهد مع الجسم المضاد ، إذ تؤدي إزالة الجسم المضاد بواسطة الحمل المصلي plasmaphoresis أثناء فترة الاستجابة إلى زيادة في تخليق الجسم المضاد . وفي العديد من الحالات ، فإن حقن الجسم المضاد المتكون يحبط بشدة الاستجابة . وقد يكون فعل الجسم المضاد بواسطة قتل التكوينات الفوقية على الأنتيجين ، ولذا فإنه لا يستطيع بعد ذلك أن يستحث الخلية من خلال مستقبلها (الشكل رقم ١٨ ، ٤) . وعلاوة على ذلك ، باعتبار أن الجسم المضاد كجزء من المعقد المناعي ، فإنه قد يثبط مباشرة خلية - ب . وفي هذا الموقف فإن الارتباط المتزامن للأنتيجين بالجلوبيولين المناعي السطحي ، وبمستقبلات القطعة المتبلورة على سطح خلية - ب يؤدي إلى إشارة سالبة تقفل switches off إنتاج الجسم المضاد .



شكل رقم (١٨، ٤). تثبيط خلايا -ب بواسطة الجسم المضاد. يمكن للجسم المضاد أن يحبط إنتاج الجسم المضاد بطريقتين. (أ) قفل الأنتيجين antigen blocking. لا بد أن يرتبط الأنتيجين بالجلوبيولين المناعي السطحي الموجود على خلايا -ب ليستحث إنتاج الجسم المضاد. فإذا وجدت تركيزات عالية من الجسم المضاد، فسوف تتكون المعقدات المناعية التي سوف تحجب mack بفعالية كل التكوينات الفوقية على الأنتيجين، وبذا فلن تستحث خلايا -ب. (ب) ربط المستقبل - التقاطعي receptor cross linking. فإذا وجدت معقدات مناعية يمكنها أن ترتبط بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc عندما يتفاعل الأنتيجين أيضا مع الجلوبيولين المناعي السطحي، عندئذ تتولد إشارة من شأنها أن تثبط تخليق الجسم المضاد.

وحيث ترتفع مستويات الجسم المضاد، فسوف يكون هناك تنافس بين الجسم المضاد وبين مستقبل خلية -ب. وسوف يكسح mop up الجسم المضاد الأنتيجين بفعالية، مؤديا لخفض تركيزه. وبالتالي فإنها فقط خلايا -ب تلك التي يكون لها مستقبل شديد الميل للأنتيجين هي التي سوف تستحث، ومن ثم تنتج جسما مضادا شديدا الميل. ولهذا السبب فإن التغذية الاسترجاعية، يعتقد بأنها أهم قوة دافعة في نضج الميل، affinity.

دور المعقدات المناعية Role of immune complexes

كما سبق وصفه، فإنه بإمكان المعقدات المناعية أن تحبط إنتاج الجسم المضاد، عن طريق التفاعل مع مستقبلات القطعة المتبلورة على خلايا -ب. وفي بعض الأحيان

فإن الجسم المضاد يزيد الاستجابة المناعية، خاصة عندما يكون الأنتيجين في وفرة. وتعتم هذه العملية على جزء القطعة المتبلورة من الجسم المضاد، ويعتقد بأنه يعمل بواسطة تحسين أخذ الأنتيجين، بواسطة خلايا معينة مقدمة للأنتيجين. ولقد وجد أن الجلوبيولين المناعي م (IgM) يكون أكثر كفاءة في هذا الإطار، على حين أن الجلوبيولين المناعي ج (IgG) يكون عادةً مثبطاً. وعند بداية الاستجابة يتم إنتاج الجلوبيولين المناعي م الذي يمكنه أن يتسبب تخليق الجلوبيولين المناعي، وعندما يتم نضج الاستجابة، فإن الجلوبيولين المناعي ج المنتج سوف يميل لتثبيط إنتاج الجسم المضاد.

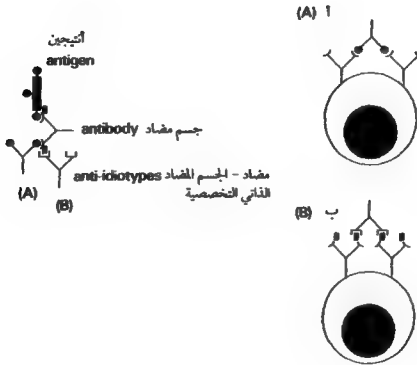
خلايا -ت المنظمة Regulatory T-cells

تتحكم خلايا -ت م في توليد الخلايا الفعالة، بواسطة إنتاج العوامل المساعدة. ومع ذلك فإن العوامل التي تستحث اتساع أعداد خلية -ب و خلية -ت لا تعمل إلى مالا نهاية. وتنتج أيضاً عوامل النضج التي تتحكم في التمايز النهائي إلى خلايا فعالة. وتحت تأثير هذه الليمفوكاينات الأخيرة، يشبط فعل عوامل التكاثر، أساساً عن طريق جعل الخلية الفعالة غير مستجيبة unresponsive لتأثيراتها. وقد وصفت خلايا ليمفاوية -ت أخرى من شأنها أن تمد إشارات سالبة للجهاز المناعي. وتحدد limit خلايا -ت هذه، التي يطلق عليها أحياناً خلايا -ت المثبطة suppressor T-cells (خلايا Ts)، تكشف الخلايا المنتجة للجسم المضاد والخلايا الفعالة. ويمكن أن يتضمن التثبيط كلا من إنتاج العوامل الذائبة والتفاعلات المباشرة بين خلية -خلية.

الأنواع ذاتية التخصصية Idiotypes

وكما تم وصفه في الفصل الثالث فإنه يمكن الاستحثاث على إنتاج مضاد -الجسم المضاد anti-idiotypic antibody، وهو جسم مضاد ضد الجسم المضاد ذاتي التخصصية. وبإجراء هذه العملية، فإنه يمكن توليد شبكة من الأنواع ذاتية التخصصية من الأجسام المضادة المتفاعلة. وقد تم تشكيل هذه التفاعلات بواسطة جيرن Jerni في نموذج شبكة الأنواع ذاتية التخصصية، التي يمكنها أن تتحكم في الاستجابات المناعية. وحيث إن

هذه الأجسام المضادة مضادة للجسم المضاد ذاتي التخصصية، فإنه يمكنها أن تستحث، أو تثبط أي استجابة مناعية بنفس الطريقة مثل الأنتيجين ومعدلات الأنتيجين/ الجسم المضاد (الشكل رقم ١٩، ٤). ومن غير المعروف نوع الإشارات المسؤولة تمامًا عن عمليات التحكم هذه.



شكل رقم (١٩، ٤). تنظيم خلايا ب بواسطة التفاعلات مضادة - الجسم المضاد ذاتي التخصصية anti-idiotypic interactions. (أ) موقع مشاركة site-associated الجسم المضاد ضد - الجسم المضاد ذاتي التخصصية والذي هو عبارة عن صورة داخلية للجسم المضاد الأصلي والذي بناء عليه يمكنه أن يرتبط bind وأن يرتبط تقاطعياً cross-link مع الجلوبيولين المناعي على سطح خلايا - ب. (ب) الجسم المضاد ضد الجسم المضاد ذاتي التخصصية دون موقع مشاركة non-site associated يتولد بواسطة شبكة الأنواع ذاتية التخصصية والذي يمكنه أيضاً أن يرتبط تقاطعياً مع الجلوبيولين المناعي. ويعطي كل من هذين التفاعلين إشارة لخلية ب، والتي تعتمد على عوامل أخرى غير معروفة، يمكنها أن تكون مستحثة أو مثبطة.

التحمل Tolerance

يمكن التعرف إلى نوعين من التحمل - هما التحمل الطبيعي والتحمل المكتسب . إن عدم الاستجابة لمركبات الذات ، إنما يعود إلى التحمل الطبيعي . فإذا تحطم هذا التحمل واستجاب الجسم لمركبات الذات بعدئذ ، فإن مرضاً بالمناعة الذاتية autoimmune سوف يتكشف (انظر الفصل التاسع) . ويظهر التحمل الطبيعي أثناء التكشف الجنيني ، عندما يكون الجهاز المناعي في دور التكوين . ولدى الحيوانات التجريبية ، فإن تقديم مادة غريبة عند وقت الميلاد يؤدي إلى التحمل . ولمثل هذه الحالة من عدم الاستجابة ، لكي يحافظ maintained عليها ، فإنه يجب أن تكون المادة الغريبة موجودة دائماً . وبناء عليه ، فإنه يعتقد أنه أثناء تكشف خلايا الجهاز المناعي ، فإن تلك التي تتفاعل بمستقبلات سطوحها مع مكون للعائل ، سوف لا تستبعد ، ومن ثم فإن العائل سوف لا يكون قادراً على الاستجابة لهذا المركب . وينشأ التحمل المكتسب ، عندما يستحث مولد مناعي immunogen شديد حالة من عدم الاستجابة لنفسه . ولهذا عواقبه على دفاعات العائل ، حيث إن وجود تكوين فوقي مولد للتحمل tolerogenic epitope على الكائن الممرض يمكن أن يحدث تسامحاً compromise لقدرة الجسم على مقاومة الإصابة . ولدى المرضى الذين نقلت إليهم أعضاء transplant وحيثما تصنع استجابة غير ملائمة (أمراض ذاتية المناعة) فإن القدرة على استحثاث تحمل ، قد تكون ذات ميزة علاجية therapeutic advantage .

وتكون خلايا -ت أكثر عرضة للتحمل tolerization عن خلايا -ب ، على الرغم من أن عدم الاستجابة في خلايا -ب غير الناضجة ، يكون من السهل جداً الحصول عليه . وعادة يدوم تحمل خلية -ت أطول من تلك التي تشاهد في خلايا -ب . ويمكن لأي أنتيجين ، أن يستحث تأثيرات مختلفة في كل من ذراعي الجهاز المناعي . وأثناء أي إصابة ، فإن العائل سوف يتعرض لمبتاين من المحددات الأنتيجينية على الكائن الدقيق . وسوف توجد هذه التكوينات الفوقية عند تركيزات مختلفة ، ومن المحتمل عند أوقات مختلفة أثناء الإصابة . ويمكن للتكوينات الفوقية أن تعمل ، إما كمولدات مناعية ، أو مولدات للتحمل . وبناء عليه ، فإنه من المحتمل أن استجابة الجسم المضاد لأنتيجين معين ، قد تكون واضحة تماماً ، على حين قد تغيب الاستجابة الوسيطة بالخلية ، أو

العكس بالعكس *vice versa* . وبديلا لذلك ، فإن كلا ذراعي الاستجابة المناعية قد يستحثان ، أو يتحملان *Tolerized* .

ويمكن أن يكون أنتيجين ما مولدا مناعيا تحت مجموعة معينة من الظروف ، لكنه يمكن أن يعمل كمولد للحمل في حالات أخرى . وعموما ، فإن الجرعات العالية من الأنتيجين تجعل خلايا -ب متحملة ، على حين أن الجرعات القليلة المعطاة تكرارا تجعل خلايا -ت متحملة . وقد تكون الجرعة المعتدلة من نفس الأنتيجين مولدة للمناعة . وقد يكون ذلك بسبب أن الشكليين يجهزان ويقدمان على اختلاف . ولكي يتم الحفاظ على التحمل المكتسب ، فإن المادة المولدة للحمل يجب أن تثابر *persist* أو أن تعطى تكرارا . وربما يكون هذا ضروريا بسبب الإنتاج المستمر لخلايا -ت وخلايا -ب الجديدة التي يجب أن تصير متحملة .

وتؤدي عدة آليات دورا في النقص الانتخابي للاستجابة ضد أنتيجينات نوعية . وحيث إن لكل خلية ليمفاوية مستقبلا وحيد النوعية ، فإن إزالة خلية نوعية سوف يجعل الفرد متحملا للتكوين الفوقي ، الذي تتعرف إليه ، وسوف يترك باقي الذخيرة دون مساس . وتعتمد هذه الآلية على جزيئات الذات المتفاعلة مع المستقبل ، وتسبب استبعادها . وإنه من المقترح بأنه أثناء تكشف الخلية الليمفاوية ، تدخل الخلية في طور يؤدي فيه الاتصال بأنتيجين إلى الموت ، أو إلى تثبيط دائم . إن خلايا -ب غير الناضجة التي تصادف أنتيجينا لأول مرة تكون عرضة بصفة خاصة ، لأن تصبح متحملة في وجود جرعات منخفضة من الأنتيجين . إن الاحتياج لإشارتين في تنشيط خلايا -ب وتوليد خلايا -ت فعالة يمكن أن يؤدي إلى التحمل . إذ تحتاج إليه كلا نوعي الخلايا للتنشيط ، عن طريق مستقبل أنتيجين (ومساعدة) من خلية -ت نوعية . فإذا لم تنتج عندئذ عوامل الخلايا المستجيبة ، سوف تكون متخلقة وظيفيا . وبناء عليه ، فإن استبعاد خلايا -ت المتفاعلة ضد الذات *self-reactive* في الغدة الزعترية ، أثناء نضج خلية -ت يعد خطوة مهمة في الحفاظ على حالة التحمل . كما أن التحمل يمكن أن يستحث أيضا ، بواسطة التثبيط النشط . ولبعض خلايا -ت القدرة على استحثاث عدم الاستجابة ، بواسطة العمل مباشرة على خلايا -ب أو خلايا -ت الأخرى . ويمكن لخلايا -ت

المثبطة هذه أن تكون نوعية للأنتيجين، وربما تنتج إشارات فعالة تثبط خلايا قادرة على الاستجابة للأنتيجين معين.

إن التحمل لأنسجة الذات يعد أساساً لعمل الجهاز المناعي. ولقد كان يعتقد أصلاً أن عدم الاستجابة للذات، يكون محكوماً بواسطة استبعاد كل الخلايا المتفاعلة ضد الذات من قبل أن تنضج. ولا يمكن أن يكون هذا صحيحاً، حيث إن خلايا -ب المتفاعلة ضد الذات توجد لدى الحيوانات البالغة العادية. وقد كان يعتقد بأن خلايا -ب هذه تكون محكومة بواسطة نقص في خلايا -ت المساعدة، بمعنى: تكون خلايا -ت_H قد استبعدت. ويعتقد بأن خلايا -ت المثبطة (Ts) تؤدي دوراً غير رئيسي، حيث تعمل كآلية معضدة back-up.

وفي مواقف معينة، فإنه يكون من المستحب أن يثبط الجهاز المناعي. وسوف يكون هذا مهماً لمنع طرد زراعة الأعضاء، وعند التحكم في المناعة الذاتية. وفي هذه المواقف يمكن استخدام العوامل الطبيعية (التشعيع irradiation)، والأجسام المضادة والعقاقير، لتحويل الاستجابة المناعية. ولهذه الطرق ناحية سلبية، إذ أن التثبيط المناعي المطول يزيد خطر اكتساب الأمراض المعدية، أو تكشف السرطان، حيث إن المراقبة surveillance المناعية تكون متأثرة.

مراجع مختارة

- Adams D O, Hamilton T A 1984 The cell biology of macrophage activation. Annual Review of Immunology 2:283-318
- Alés-Martinez J E, Cuende E, Martinez-A C, Parkhouse R M E, Pezzi L, Scoott D W 1991 Signalling in B cells. Immunology Today 12:201-205
- Arai K, Lee F, Miyajima S, Miyatake S, Arai N, Yokota T 1990 Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. Annual Review of Biochemistry 59:783-836
- Balkwill F R, Burke F 1989 The cytokine network. Immunology Today 10: 299-304

- Boyd R L, Hugo P 1991 Towards an integrated view of thymopoiesis. *Immunology Today* 12: 71-78
- Braciale T J, Braciale V L 1991 Antigen presentation: structural themes and functional variation. *Immunology Today* 12: 124-129
- Brodsky F M, Guagliardi L E 1991 The cell biology of antigen processing and presentation. *Annual Review of Immunology* 9: 707-744
- Butcher E C 1990 Cellular and molecular mechanisms that direct leukocyte traffic. *American Journal of Pathology* 136:1-11
- Cambier J C, Ransom J T 1987 Molecular mechanisms of transmembrane signalling in B lymphocytes. *Annual Review of Immunology* 5:175-199
- Childers N K, Bruce M G, McGhee J R 1989 Molecular mechanisms of immunoglobulin A defence. *Annual Review of Microbiology* 43: 503-536
- Clevers H C, Owen M J 1991 Towards a molecular understanding of T-cell differentiation. *Immunology Today* 12: 86-92
- Falk K, Rötzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee H-G 1991 Allele-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351: 290-296
- Finkel T H, Kubo R T, Cambier J C 1991 T-cell development and transmembrane signalling: changing biological responses through an unchanging receptor. *Immunology Today* 12: 79-85
- Finkelman F D, Holmes J, Katona I M, Urban Jr J F, Beckmann M P, Park L S, Schooley K A, Coffman R L, Mosmann TR, Paul W E 1990 Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Annual Review of Immunology* 3: 303-333
- Herberman R B, Reynolds C W, Ortaldo J R 1986 Mechanisms of cytotoxicity by natural killer (NK) cells. *Annual Review of Immunology* 4: 651-680
- Jardetzky T S, Lane W S, Robinson R A, Madden D R, Wiley D C 1991 Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. *Nature* 353: 326-329
- Kupfer A, Singer S J 1989 Cell biology of cytotoxic and helper T-cell functions. *Annual Review of Immunology* 7: 309-337
- Lanzavecchia A 1990 Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes. *Annual Review of Immunology* 8 : 773 - 794

- Madden D R, Gorga J C, Strominger J L, Wiley D C 1991 The structure of HLA - B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. *Nature* 353 : 321 - 325
- Mosmann T R, Coffmann R L 1989 Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Advances in Immunology* 46 : 111 - 147
- Nikolic' - Zugic' J 1991 Phenotypic and functional stages in the intrathymic development of $\alpha\beta$ T cells. *Immunology Today* 12 : 65 - 70
- Peters P J, Neefies J J, Oorschot V, Ploegh H L, Geuze H J 1991 Segregation of MHC class II molecules from MHC class I molecules in the Golgi complex for transport to lysosomal compartments. *Nature* 349 : 669 - 675
- Reth M, Hombach J, Wienands J, Campbell K S, Chien N, Justement L B, Cambier J C 1991 The B-cell antigen receptor complex. *Immunology Today* 12 : 196 - 200
- Rothbard J B, Gefter M L 1991 Interactions between immunogenic peptides and MHC proteins. *Annual Review of Immunology* 9 : 527 - 566
- Rotzschke O, Falk K 1991 Naturally-occurring peptide antigens derived from the MHC class I restricted processing pathway. *Immunology Today* 12: 447-455
- Rötzschke O, Falk K, Deres K, Schild H, Norda M, Metzger J, Jung G, Rammensee H-G 1990 Isolation and analysis of naturally processed viral peptides as recognised by cytotoxic T cells. *Nature* 348: 252-254
- Rudensky A U, Preston-Hurlburt P, Hong S-C, Barlow A, Janeway Jr C A 1991 Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature* 353: 622-627
- Stoolman L M 1989 Adhesion molecules controlling lymphocyte migration. *Cell* 56: 907-910
- Szakai A K, Kosco M H, Trew J G 1989 Microanatomy of lymphoid tissue during humoral immune responses: structure function relationships. *Annual Review of Immunology* 7: 91-109
- Trinchieri G 1989 Biology of natural killer cells. *Advances in Immunology* 47: 187-376
- Tschopp J, Nabholz M 1990 Perforin-mediated target cell lysis by cytolytic T lymphocytes. *Annual Review of Immunology* 8:279-302
- Ullman K S . Northrop J P, Verweij C L, Crabtree G R 1990 Transmission of signals

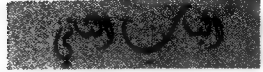
from T lymphocyte antigen receptor to the genes responsible for cell proliferation and immune function. *Annual Review of Immunology* 8: 421-452

Van Bleek G M, Mathenson S G 1990 Isolation of an endogenously processed immunodominant viral peptide from the class I H-2 K^b molecule. *Nature* 348:213-216

Vitetta E S , Fernandez-Botran R, Meyers C D. Sanders V M 1989 Cellular interactions in the humoral immune response. *Advances in Immunology* 45:1-105

Vitetta E S, Berton M T, Burger C, Kepron M, Lee W T, Yin X-M 1991 Memory B and T cells. *Annual Review of Immunology* 9:193-218

Young L H Y, Liu C-C, Joag S, Rafii S, Young J D E 1990 How lymphocytes kill. *Annual Review of Medicine* 41: 45-54



علم المناعة في التطبيق Immunology in Action

● الإصابة والمناعة والحماية ● علم الدم المناعي ● مناعة زرع
الأنسجة ● المرض السرطاني ● للمرض المناعي ● تفاعل الجسم
المضاد مع مولد المضاد وتطبيقاتها في الفحوص المعملية ● مراجع
مختارة .

الإصابة والمناعة والحماية

Infection, Immunity and Protection

● الأهداف ● المراجعة ● الشرسينات والمعوقينات ● المن والاستعداد للإصابة ● الاتصال بالخلايا الطلائية والإصابة ● الإصابة والالتهاب والمناعة ■ المناعة في الإصابة ● الإصابة البكتيرية ● المناعة المكتسبة الوسيطة بالخلية ● المناعة في الإصابة الفيروسية ● الآليات الفعالة في الإصابات الفيروسية ● المناعة ضد الطفيليات ● المناعة ضد الأوليات والديدان ● الإصابات الفطرية ● خلاصات ■ طرق التطعيم العامة ● تطورات جديدة ● أنتيجينات الكائنات الدقيقة ● الطرق الوتيرية (الروتينية) ● ظروف خاصة ● ملاحظات على لقاحات خاصة ● مراجع مختارة.

الأهداف Objectives

باستكمال هذا الفصل سوف يتمكن القارئ من :

- ١ - تمييز الإصابة عن المرض .
- ٢ - تعريف عرض تسامح العائل The compromised host syndrome وإعطاء ثلاثة أمثلة .
- ٣ - أن يسرد list كائنين معاشيين commensal عامين يوجدان على الجلد وفي

الزور وفي الأنف بلعوم *nasopharynx* والفم بلعوم *oropharynx* والمعوي الدقيق والمعوي الغليظ وفي القناة التناسلية *genital tract* للأنثى .

٤ - سرد طريقتين بهما تمنع الكائنات العادية *normal flora* الجسم من الاستعمار *colonization* والإصابة بالكائنات الممرضة مع سرد حالتين بهما يمكن إزعاج هذا التوازن البيئي .

٥ - أن يعطي أربعة أمثلة عن الآليات التي يمكن بها، أن تهرب الكائنات الدقيقة من الاستجابة المناعية، وأن تؤسس نفسها في أنسجة العائل .

٦ - سرد ثلاثة عوامل يمكن أن تسهم *contribute* مع المناعة غير النوعية للكائنات الدقيقة .

٧ - وصف دور الذاكرة *memory* المناعية في آليات المناعة ضد الإصابات البكتيرية والفيروسية .

٨ - تعريف الانحراف *drift* الأنتيجيني .

٩ - أن يعطي ثلاثة أمثلة عن البكتيريا والفيروسات التي تتداخل *interfere* مع تكشف المناعة المكتسبة .

١٠ - سرد عاملين مرتبطين مع الصعوبة في كشف استجابة مناعية ضد الأوليات *protozoa* والديدان *helminths* .

١١ - أن يصف بمساعدة من الرسم التوضيحي العواقب *consequences* المختلفة التي تعقب استحثاث استجابة الخلية الليمفاوية - ت ضد كائن دقيق .

١٢ - سرد ثلاثة لقاحات *vaccines* بكتيرية وثلاثة لقاحات فيروسية، ووصف استخداماتها في الحماية *prophylaxis*، وسرد أي اعتراضات *contraindications* على استخدامها .

١٣ - وصف كيف أمكن استخدام تقنيات ح ن د معاود الارتباط *recombinant DNA* في تطوير لقاحات جديدة .

١٤ - إعطاء موجز *outline* عن مساهمة المعقدات المناعية في صنع إمراضية *pathogenesis* البكتيريا والفيروسات .

ولدى الفرد السليم العادى، وعلى الرغم من الاعتقاد الشعبي، تكون العلاقة بين الكائنات الدقيقة وأنفسنا عادة غير ضارة. وتنمو الكائنات الدقيقة المترمة saprophyte والمعايشة commensal وتتكاثر دون أي عطب ظاهر لا للعائل ولا للميكروب. وكما أشار لويس توماس Lewis Thomas في مقالته عن الميكروبات Germs (حياة خلية، نشر كتب بانثام The Lives of a Cell, Bantam Books) «لقد كانت لدينا دائما اهتمامات ضئيلة بالعالم الميكروبي الواسع، وأن مرض الإنسان ليس من عمل نوع من عمل الشياطين demenology المنظم الحديث، والذي تكون فيه البكتيريا الأعداء adversaries الأكثر رؤية، التي تشغل موضعاً مركزياً... وأغلب البكتيريا تكون كلية موجودة من سابق preoccupied تآكل وتغير أشكال الجزيئات العضوية. ومن ثم يصبح من الممكن استخدامها لاحتياجات الطاقة لأشكال أخرى من الحياة». ومبينة الكائنات العادية normal flora للإنسان في الأشكال أرقام (١، ٥) إلى (٣، ٥) وتعطي أمثلة عن البكتيريا والفطريات والأوليات التي تكون معايشة commensals وكثيرا جدا يمكن اعتبار الكائنات الدقيقة المتطفلة كائنات معايشة غبية، لا نستطيع أن نتعرف إلى الموقف الجيد.

ويشار للكائنات الدقيقة التي تتج مرضا على أنها ممرضات ميكروبية microbial pathogens. ويرتبط بشدة غمط المرض بحجم العشيرة population. وتكون مثابرة persistence المرض أعظم، إذا استطاع الميكروب أن يعيش لدى الكائن المصاب لبعض الوقت، وإذا ما استطاع أن ينتقل بسهولة من شخص لآخر، لذا فإن الأعداد الأصغر من الناس تكون مطلوبة لتسمح للمرض بأن يثابر.

وتحتاج الحصبة measles مجتمعا community بما لا يقل عن نصف مليون شخص، من أجل أن تثابر. لذا فإن واحدا من أهداف سياسة التطعيم vaccination هو تقليل أعداد الأشخاص القابلين للإصابة susceptible إلى عدد أقل من ذلك المطلوب لمثابرة المرض. ومن الواجب ملاحظة أن قدرة الكائنات الدقيقة على التكيف بالطفرة، سوف تسمح بيزوغ متباينات variants تكون لها عميزات، يمكنها بها أن تتغلب على آليات مقاومة العامل، ويمكن أن تأخذ مثل هذه المميزات شكلا أكثر كفاءة على الانتقال، أو التداخل مع بعض مظاهر آليات الدفاع المناعي (آليات المراوغة evasion mechanisms، انظر أدناه).

الأنف والآنف بلعوم

NOSE & NASAL PHARYNX

ستافيلوكوكس
دفتيريديت
نوع نيسيريا
نوع هيمافيلوس

Staphylococci
Diphtheroids
Neisseria sp
Haemophilus sp



الفم بلعوم

OROPHARYNX

ستافيلوكوكس
نوع سترپتوكوكس
نوع نيسيريا
نوع هيمافيلوس

Staphylococci
Streptococcus sp
Neisseria sp
Haemophilus sp

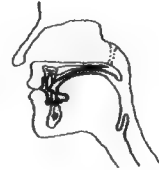


الفم

MOUTH

ستافيلوكوكس
سترپتوكوكس
نوع اکتينوميكس
شمالترنوع هيمافيلوس
بكتيريا معوية
بكتيريا لاسوانية
البيكتيريا الطولية

Staphylococci
Streptococci
Actinomyces sp
Haemophilus sp
Yeasts
Enteric bacteria
Anaerobic bacteria
Spirochaetes



الجلد

SKIN

ستافيلوكوكس
سترپتوكوكس
كوديني بكتيريا
بروتيوزي بكتيريا
شمالتر
دفتيريديت
بكتيريا معوية (نادر)

Staphylococci
Streptococci
Corynebacterium
Propionibacterium
Yeasts
Diphtheroids
Enteric bacteria (rare)



شكل رقم (١, ٥). الكائنات العادية normal flora للجلد والفم والأنف والآنف بلعوم والفم بلعوم.

المصدر: Blackwell C.C., Weir, D M. (1981). Principles of infection and Immunity in Patient Care

.Churchill Livingstone, Edinburgh, p.53.

GASTROINTESTINAL SYSTEM

الجهاز المعد معوي

STOMACH المعدة

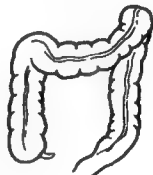
Normally sterile عقيمة عادة

**SMALL INTESTINE** المعى الدقيق

Lactobacilli	لاكتوباسيلاري	} أعداد صغيرة Small numbers	
Enterococci	انترোকوكسي		
Diphtheroids	ديفثيرويدات		
Yeasts (<i>Candida</i>)	خمائر (كانديدا)		
Enteric bacteria	بكتيريا معوية		
Anaerobic gram negative bacilli	العنسيويات اللاهوائية سالبة الجرام		

LARGE INTESTINE المعى الغليظ

Anaerobic bacteria	بكتيريا لاهوائية
gram negative	سالبة الجرام
<i>Bacteroides</i> spp	أنواع بكتيريويديا
<i>Fusobacterium</i> spp	أنواع فيزوبكتيريوم
gram positive	موجبة الجرام
<i>Eubacterium</i> spp	أنواع إيوباكتيريوم
Lactobacilli	لاكتوباسيلاري
<i>Clostridium</i> spp	أنواع كلوستريديوم
<i>Bifidobacterium</i>	بايفيدوباكتيريوم
Streptococci	ستريبتوكوكسي

**Facultative and aerobic organisms** كائنات اختيارية وهوائية

Staphylococci	ستافيلوكوكسي
Enterococci	كرويات معوية
Enteric bacteria	أنواع بروتيا
<i>Proteus</i> spp	أنواع سيلدوناس
<i>Pseudomonas</i> spp	أنواع سيلدوناس
Yeasts (<i>Candida</i>)	خمائر (كانديدا)

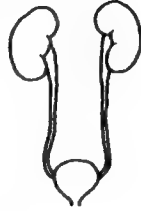
شكل رقم (٢, ٥). الكائنات العادية للجهاز المعد معوي gastrointestinal.

المصدر: (Blackwell & Wier, (1981), p.54.)

GENITOURINARY TRACT القناة البولية التناسلية

KIDNEYS AND BLADDER

Normally sterile

الكلى والمثانة
معقمة عادة

VAGINA AND CERVIX

Anaerobic bacteria

Lactobacilli

Streptococci

Bacteroides sppClostridium sppBifidobacteriumEubacterium

Aerobic bacteria

Diphtheroids

Staphylococci

Enterococci

Strep. pyogenes (group B)

Enteric bacteria

المهبل ومقعر الرحم

بكتيريا لاموائبة

لاكتوباسيلاري

ستربتوكوكساي

أنواع باكتيريوليز

أنواع كلوستريديوم

بافيدوباكتريام

إيروباكتريام

دفتيريوليز

ستافيلوكوكساي

إنتيريوكوكساي

ستربتوكوكساي يوجينز
(مجموعة ب)

بكتيريا معوية



Yeasts

Candida

Protozoa

Trichomonas vaginalis

(10-15% normal women)

خمائر

كانديدا

أواليات

ترايكوموناس فلهنجيالي

(١٠-١٥٪ النساء العاديات)

شكل رقم (٣, ٥). الكائنات العادية للقناة التناسلية البولية genitourinary.

المصدر: Blackwell & Wier. (1981), p.55.

وقد تمكن العلم الطبي الحديث من إزالة العديد من الأمراض المعدية التقليدية، لكنه ساعد أيضاً على خلق أمراض جديدة، تنجم من التداخل في آليات دفاع العائل العادية - نتيجة لاحقة للعمليات الطبية والجراحية، مثل العلاج الكيميائي chemotherapy، والقسطرة catheterization والتشبيط المناعي والتشعيع بالأشعة السينية X- irradiation. وتعرف الإصابات التي تتكشف بهذه الطريقة، بأنها أمراض تتولد

طبيا iatrogenic (مستحثة بالطبيب physician - induced) وتكون فيها آليات دفاع العائل، قد تسامحت compromised بطريقة ما (الجدول رقم ١, ٥).

ومن المهم أن تميز الإصابة عن المرض. فقد يصاب العائل بكائن دقيق معين، ويمكن ألا يكون مكثراً من وجود الكائن الدقيق. أما إذ تكاثر الميكروب ذاته إلى المدى الذي تبدأ فيه النواتج السامة، أو الأعداد المحرصة sheer للكائن في إحداث ضرر للعائل، فإن عملية المرض عندئذ تتكشف. ومن المعروف جيداً أن فيروسات معينة، تسبب إصابات كامنة latent (مثل فيروس القوباء البسيط herpes simplex) وتسبب فقط مرضاً (مثل القروح الباردة cold sores) تحت ظروف تكون فيها دفاعات العائل معطوبة. ومن الأمثلة الأخرى حمل carriage بكتيريا شديدة الإمراضية potentially pathogenic الأنف والزور والأحشاء boewl، مثل المكورات الرئوية (نيموكوكساي pneumococci) والمكورات السبحية (ستربتوكوكساي streptococci) وسالمونيلا salmonellae. وهذا هو ما يعرف بحالة الحمل carrier state التي تعتبر مصدراً لإصابة أشخاص آخرين.

جدول رقم (١, ٥). العائل المتسامح The compromised host.

نوع الإصابة type of infection	التأثير في الجهاز المناعي effect on immune system	العامل المهيئ predisposing factor
إصابات الرئات ووجود البكتريا في الدم bacteraemia والإصابة بالفطريات وإصابات القناة البولية.	تناقص diminished المناعة الوسيلة بالخلية والمناعة السائلة.	العقاقير أو الأشعة السينية في التثبيط المناعي استئطلي الزرع النسجي المتباين allografts (كلوي ونخاع عظام وقلب) وعلاج السرطان.
الإصابات الثانوية البكتيرية (أيضاً الإصابة بالفطريات والأوليات في حالات الأيلز).	تكاثر الفيروس في الخلايا الليمفاوية مع إحداث عطب في وظائفها	التثبيط المناعي بالفيروس مثل الحصبة الألمانية herpes والقوباء rubella وفيروس إشتاين - بار EBV وفيروس التهاب

الكبدى وفيروس الأيدز HIV	استبدال خلايا الجهاز المناعي	وجود بكتيريا في الدم والالتهاب الرئوى pneumonia وإصابات القناة البولية . الحصبة Measles والسل tuberculosis والإصابات التنفسية والإصابات المعد معوية gastrointestinal . إصابات تنفسية مزمنة chronic واستجابات الحساسية .
الأورام Tumour	نقص الخلايا hypoplasia الليمفاوية - نقص في الخلايا الليمفاوية الدوارة - نقص في القدرة الإبتلاعية . تغيرات النهاية في الرئة وترسيب المعقدات للجراثيم الفطرية .	سوء التغذية Malnutrition التدخين وإستنشق دقائق التراب (مثل : السيليكا silica والجراثيم الفطرية) المرض المزمن للغدة الصماء endocrines (مثل مرض السكر diabetes)
نقص مناعي إبتدائي primary immune deficiency (انظر الفصل السابع)	تناقص النشاط الإبتلاعى تناقص المناعة الوسيطة بالخلية و/أو المناعة الساكنة .	إصابات ستافيلوكوكاس ، السل الإصابات التنفسية ، وجود بكتيريا في مجرى الدم . . . الخ .

المراوغة Evasion

ما إن يصبح الكائن الدقيق مؤسسا في الأنسجة ، بهروبه من آليات الدفاع الطبيعية الموصوفة في الفصل الثاني ، إذ يستطيع الكائن الدقيق غالبا أن يستخدم سياسات strategies مراوغة لتحميمه من التفاعلات المناعية للعائل ، بما في ذلك التداخل interference مع النشاط الإبتلاعى ووظيفة الجسم المضاد .
فمثلا ، تفرز نيموكوكاس كميات كبيرة من عديد تسكر المحفظة capsular

polysaccharides التي تطرد repels الخلايا المبتلعة وتكنس mops بعيدا عن الجسم المضاد، كلما نتج، وبذا تسمح ليموكوكاس نفسها أن تتكاثر بلا إعاقة unhindered. ويبدو أن تريانوسوما trypanosomes تغير تركيبها من الأنتيجينات السطحية من جيل لجيل آخر، ولذا فإن الجسم المضاد كاستجابة ضد أنتيجينات الكائن الأصلي، تكون غير نشطة ضد الجيل الثاني من الكائنات.

وتختفي العديد من الكائنات الدقيقة، خاصة عصويات السل tubercle bacilli وفيروسيللي brucellae (المسببة للحمى المالطية) والفيروسات داخل أنسجة الخلايا قبل إنتاج ما يكفي من الأجسام المضادة، لتفاعل معها. ولا تهرب فقط البكتيريا التي تغزو الخلايا (البكتيريا داخلية الخلايا intracellular) من تأثيرات الجسم المضاد والمكمل ولكنها تكون أيضا قد طورت آليا، لتجنب التدمير الداخل خلوي intracellular. وقد أصبحت بعض هذه البكتيريا معتمدة كليا على البيئة الداخل خلوية، التي لا يمكن أن تعيشها في الفراغ الخارج خلوي، مثل مايكوباكتريام ليري Mycobacterium leprae (المسببة للجذام) وليستيريامونوسايتوجينز Listeria monocytogenes التي تستطيع أن تعيش في اللاقمات الكبيرة macrophages التي تسكنها، والتي لم يحدث لها تنشيط، والبعض الآخر مثل أنواع سالمونيلا Salmonella spp. وأنواع بروسيللا Brucella spp. يمكنها أن تعيش بسبب محفظة السكر الدهني glycolipid capsule. وتفرز بكتيريا السل Mycobacterium tuberculosis مركبات تثبط دمج الأجسام المبتلعة phagosomes مع الأجسام المحللة lysosomes، فمثل غيرها من المايكوباكتريريا، فإنها تمتلك غطاء شمعيًا كارها للماء، إذ يحتوي على محتوى عال من الدهن، يكون مقاوما جدا للإنزيمات الجسم المحلل. وقد اتضح أن لايبوآرابينومانان lipoarabinomannan (مركب دهني سكري) من المايكوباكتريريا يتداخل مع تأثيرات الماكروفاج - المنشط الواقية للمتداخل جاما (gamma-interferon). وقد وجد في السنوات الأخيرة القليلة أن عصويات الجذام، لها القدرة على أن تنمو في المساحات من الأنسجة الليمفاوية المعتمدة على الغدة الزعترية thymus-dependent. ويؤثر ذلك في تكشف الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية، ضد الكائنات الغازية ويسمح لتكاثرها غير المعاق. ويبدو أن نفس الشيء يكون صحيحا لمرض الليشمانيا الجلدي cutaneous leishmaniasis الذي وصفت فيه حالات فقد المناعة

الوسيلة بالخلية . وباختصار ، فإن أي كائن دقيق معد يكون ممرضا pathogenic بسبب أنه بطريقة ما يراوغ circumvent ، على الأقل في البداية ، الآليات المناعية للعائل . ويسرد جدول رقم (٢، ٥) الكائنات الدقيقة ، التي وجد أنها تتداخل مع وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية . وفي موقف حيث تكون فيه الآليات الدفاعية للعائل ناقصة defective بطريقة ما (يطلق عليها غالبا العائل المتساحم compromised) ، فإنه يصبح غير مهم التمييز بين الكائنات الدقيقة الممرضة وغير الممرضة . ولكل الكائنات الدقيقة التي تتطفل على الإنسان القدرة على إنتاج مرض في مثل هذا العائل المنقوص defective . عندئذ يصبح لكسر العلاقة العادية بين العائل والطفيل أهمية مركزية . ومن المرجح بأن استعادة restoration الوظيفة المناعية العادية ، تكون ذات أهمية في شفاء recovery المريض عن أي علاج بدواء ضد ميكروبي .

جدول رقم (٢، ٥) . الكائنات الدقيقة المؤثرة في وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية .

البكتيريا	الفيروسات	الفطريات
مايكوبلاكتيريا	الأنفلونزا influenza	كوكسيديولنز Coccidioides
تيوبريكولوزيس	الالتهاب الكبدي الفيروسي	
M.tuberculosis	Viral hepatitis	كريبتوكوكاس Cryptococcus
مايكوبلاكتيريا ليبري	القوباء البسيط	
M.leproe	Herpes simplex	
تريومينا بالليدام	فيروس مضخم الخلايا	هستوبلازما Histoplasma
T. pallidum	Cytomegalovirus	
بروسيللا أبورتاس	الأيلز HIV	كانديدا Candida
Brucella abortus	الحصبة Measles	
أنواع سالمونيللا	الغدة النكفية Mumps	
Salmonella spp.	الحصبة الألمانية Rubella	
	إشتاين - بار Epstein - Barr	

تأثير المكمل وآليات المواجهة The effects of complement and evasion mechanisms

تنقص الكائنات الدقيقة وجود البروتينات التنظيمية للمكمل ، الذي يوجد لدى الثدييات والموصوف في (الفصل الثاني) ومن ثم فهي تكون غير قادرة على وضع المكمل وتضخيمه amplification على سطوحها .

إن نقص هذه المركبات التنظيمية ، بالإضافة إلى قدرة بعض البكتيريا على حماية C3b من عوامل إتش (H) وأي (I) يرجع إليها قدرة معظم البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات على تنشيط المسار البديل للمكمل ، ويمكن لبعض البكتيريا والفيروسات أن تنشط مباشرة المسار التقليدي في غياب الجسم المضاد .

وقد طورت الكائنات الدقيقة الممرضة مجموعة من آليات المقاومة ، لتجنب التأثيرات الضارة للمكمل . وتعمل المحافظ كمضادة ابتلاع antiphagocytic حيث إنها تعمل دروعا حول C 3b الموضوع على الجدار الخلوي البكتيري نتيجة الاتصال بمستقبلات المكمل على الخلايا المبتلعة . ويبدو أن حمض سياليك sialic acid الموجود في المحافظ يتداخل مع تنشيط المكمل ، وتمتلك سلالات ستربتوكوكساي وكامبيلوباكتري Campylobacter وتريپانوسوما كروزي Trypanosoma cruzi مركبات على السطح تتداخل مع تجميع assembly إنزيم محول convertase يعمل على C3 . وتتحقق مقاومة التدمير بمكونات المكمل المتأخرة ، بواسطة وجود طبقة سميكة من الببتيدوجليكسان peptidoglycan . وتنتج بعض الفيروسات ، مثل القوباء البسيط وإبشتاين - بار عوامل تثبط المكمل مشابهة لتلك التي تستخدم بواسطة خلايا الثدييات ، ل تمنع تدميرها بواسطة المكمل .

ويستخدم عدد من الأحياء الدقيقة مستقبلات مكمل خلايا العائل ، من أجل بدء الإصابة .

الشرسينات والمعوقينات Aggressins and Impedins

هذه مجموعة غير جيدة التحديد من المنتجات البكتيرية (الجدول رقم ٣ ، ٥) ، يرتبط وجودها بالشراسة virulence . فإذا وجد جسم مضاد للشرسين aggressin فإنه من المرجح أن تختزل إمراضية الكائن الدقيق . وهي تكون عادة عبارة عن إنزيمات

وللكثير منها تأثيرات مدمرة في وظيفة الخلية البيضاء، فمثلا تنتج محطمي الخلايا البيضاء leucocidins بواسطة العديد من البكتيريا الموجبة لجرام.

جدول رقم (٥،٣). بعض الأمثلة على الشرسينات واللعوقينات البكتيرية.

coagulase	إنزيم التخثر	ستافيلوكوكساي Staphylococci
leucocidins	محطمين الخلايا البيضاء	
hyaluronidase	إنزيم محطم هياليورونيك	
Protein - A	بروتين - أ	ستربتوكوكساي Streptococci
haemolysins	المحللات الدموية	
hyaluronidase	إنزيم محطم هياليورونيك	
fibrinolysin	محلل الألياف	
leucocidins	إنزيم محطم الخلايا البيضاء	
IgA proteases	إنزيمات محللة بروتين IgA	نيسيريا جوننوريا (المسببة للسيلان) Neisseria gonorrhoea
		N.meningitidis (المسببة للالتهاب السحائي)
		Strep. sanguis
coagulase	إنزيم التخثر	سيدوموناس إيروجينوزا
elastase	إنزيم المط	Ps.aeruginosa

وتنتج المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureas* (ستافيلوكوكاس أورياس) على الأقل ثلاثة محطمات للخلايا البيضاء منفصلة، تعمل على اللاقعات الكبيرة والخلايا البيضاء متعددة الشكل النووي مسببة اضطراب الغشاء وإزالة التحبب degranulation. ويمكن أن يؤدي حقن هذه المواد في الحيوانات التجريبية إلى نقص في الخلايا البيضاء leucopenia. ويعمل الإنزيم المحطم للخلايا البيضاء ثنائي فوسفوبريديز نيوكليوتيداز diphosphopyridine nucleotidase داخل الخلية المبتلعة ويحطمها. وللإنزيمات محللة ح ن د DNA ases ولإنزيم أدينين ثنائي نيوكليوتيداز adenine dinucleotidase تأثير مشابه. وتعمل شرسينات أخرى مثل إنزيم محلل هياليورونيك

hyalourinidase كعوامل نشر spreading لتتمكن من توزيع الكائنات الدقيقة خلال الأنسجة. ويرتبط بروتين أمن المكورات العنقودية مع القطعة المتبلورة Fc من جزيء الجلوبيولين المناعي IgG (ماعدًا تحت قسم IgG3) ويمنع ارتباط معقدات الجسم المضاد والأنتيجين بمستقبل القطعة المتبلورة على الخلايا المتبلعة. وهذا هو مثال لما يسمى معوقين **impedin** كما هي إنزيمات محللة البروتين للجلوبيولين المناعي أ IgA proteases المتنتجة بواسطة نيسيريى *neisseriae* وستربتوكوكساي معينة (الجدول رقم ٥, ٣). ويبين الجدولان رقمًا (٥, ٤) و (٥, ٥) الطرق المختلفة التي يمكن بها للكائنات الدقيقة، أن تغزو الآليات المناعية، أو أن تتداخل مع استحداث المناعة.

جدول رقم (٥, ٤). آليات المراوغة *Evasion mechanisms*.

الكائن الدقيق	المنتج أو الخاصية	التأثير
ستافيلوكوكساي Staphylococci	كاتاليز catalase بروتين A Protein A بيتيدوجليكان Peptidoglycan مادة محفظة capsular material محطمو الخلايا البيضاء Leucocidin محلل الدم Haemolysin إنزيم التخثر coagulase	يحمي الخلايا المتبلعة من H2 O2 يربط الجسم المضاد ويتداخل مع عملية التحسيس opsomization. يشبط هجرة الخلايا البيضاء. تتداخل مع التحسيس سام للخلايا cytotoxic وسام للخلايا البيضاء سام للخلايا البيضاء leucotoxic تثبيط عملية الابتلاع تثبيط الابتلاع الخلوي ، وتدرع shields C3b من الاتصال بمستقبلات مكمل الخلية المتبلعة. سامة للخلايا، تثبيط الجذب الكيميائي، تثبيط هجرة الالاقعة الكبيرة. المقاومة لتأثيرات المكمل
ستربتوكوكساي Streptococci	عديد تسكر للحفظة capsular polysaccharides محلات عنقودية streptolysins	مركب على السطح يتداخل مع تجميع إنزيم محول convertase يعمل على C3

<p>تفهم وتنشط الجلوبولينات المناعية A IgA</p> <p>تعمل الاستجابة المناعية للجهاز السابق غير فعالة</p> <p>تجنب التعرض بالجسم المضاد وعوامل مبيدات الميكروبات microbicidal الداخلة خلوية</p> <p>تجنب تحلل المكمل</p>	<p>إنزيمات محللة البروتين للجلوبولينات المناعية A IgA proteases</p> <p>تغير مكونات الغشاء في الأجيال المتعاقبة</p> <p>القدرة على العيش داخل الخلايا</p> <p>عوامل تثبيط المكمل</p>	<p>جوناكوكساي Gonococci</p> <p>ومينيجوكوكساي التريمانوسومات Trypanosomes</p> <p>وطفيليات الملاريا malaria parasites</p> <p>الكائنات داخلية الخلايا intracellular organisms</p> <p>(وعصريات السل tubercle bacilli</p> <p>وبروسيللا Brucella والفيروسات).</p> <p>فيروس القوباء البسيط Herpes simplex</p> <p>وفيروس إشتاين-بار Epstein - Barr</p>
---	---	--

جدول رقم (٥, ٥). الكائنات الدقيقة التي تتداخل مع استحثاث المناعة المكتسبة.

الكائن الدقيق	التأثير
الحصبة والحصبة الألمانية والقوباء وفيروسات التهاب الكبدى والأيدز . طفيليات الملاريا .	إصابة خلايا الجهاز المناعي ، والتداخل مع استحثاث المناعة المكتسبة والتعبير عن المناعة الوسيطة بالخلية .
عصويات الجذام . Leprosy bacilli	إحباط استجابة الخلية الليمفاوية لمولد الانقسام mitogen ولبعض الأنتيجينات .
البلهارسيات Schistosomes	التبديل في نسبة خلية ت : خلية ب مع اختزال التعبير عن مستقبلات المكمل (تقفل بالمعقدات المناعية) عطب غير نوعي للاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية .
فيروسات الأنفلونزا	تدخل أنتيجينات العائل وتمنع التعرف إلى أنتيجيناتها .
	تجنب الاستجابات المولدة للانقسام mitogenic للخلايا

<p>الليمفاوية .</p> <p>تستحث مستقبلات القطعة المتبلورة Fc على سطح الخلية</p> <p>المصابة التي ترتبط وبالتالي تثبط الجسم المضاد ضد فيروسي</p> <p>. antiviral</p>	<p>فيروس القوباء وفيروس</p> <p>مضخم الخلايا</p> <p>.cytomegalovirus</p>
--	---

السن والاستعداد للإصابة Age and Susceptibility

يعد الاستعداد للإصابة أكثر ما يكون عند الحدود القصوى للحياة، نتيجة لضعف أو عدم نضج الجهاز المناعي . فلدى الشخص الصغير جدا، يمكن أن تنتشر الإصابات بسرعة جدا، وتثبت أنها قاتلة دون أن ترى التغيرات الإكلينيكية، أو المرضية التي تحدث لدى البالغين . إذ أن أجهزتهم المناعية غير الناضجة، تجعلهم أكثر استعدادا للإصابات الفيروسية، وتكون عمراتهم الهوائية أكثر ضيقا وتقل بسهولة أكثر بالإفرازات والإخراجات . ولقد السائل والإلكترونيات تأثيرات خطيرة . فلدى الأشخاص المسنين تميل الإصابات الكامنة مثل فاريسيللا - زوستر varicella - zoster لمعاودة الظهور في شكل قوباء نطاقية shingles كما أن عضلاتهم التنفسية الضعيفة والطرود المختزل للكحة تمهد للإصابات التنفسية . وتوجد اختلافات ذات علاقة بالسن في نسبة حدوث الإصابات، حيث تكون أغلب الإصابات أكثر شيوعا لدى الأطفال بسبب تعرضهم لأول مرة، على حين أن الأمراض التي تنتقل من خلال ممارسة الجنس، تكون مقصورة بدرجة كبيرة على المراهقين adolescents وبالبالغين .

الاتصال بالخلايا الطلائية والإصابة Epithelial Attachment and Infection

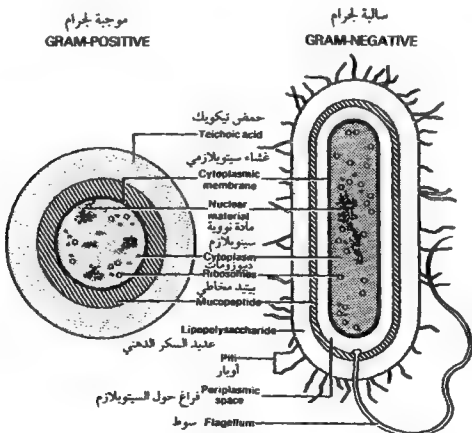
البكتيريا Bacteria

إن اتصال الكائنات الدقيقة لسطح الخلايا الطلائية، يعتبر شرطا مسبقا prerequisite لتكشف عملية حدوث الإصابة infectious process (مع استبعاد الدخول عند مواضع الجروح trauma). وتعتبر السطوح المخاطية للقنوات التنفسية والمعوية والتناسلية البولية، ذات أهمية ابتدائية كمواقع اتصال للأحياء الدقيقة . إذ أن مكورات سبحية معينة التي

تسكن عادة الفم، قد أمكن رؤيتها تلتصق بالخد *Cheek*، على حين أن غيرها تتصلب تفضيليا بسطوح الأسنان. وقد يرجع الاتصال النوعي لأنواع البكتيريا المتباينة، بمختلف أجزاء القناة المعوية إلى طبيعة الكائنات العادية الداخلية *indigenous flora* في المعى. ومن المقترح بأن إمراضية *Salmonella typhi* و *Korin* بكتيريا دفتيريا *Corynebacterium diphtheriae* إنما تعتمد على قدرتيهما على الاتصال بالطبقة المخاطية المعوية، أو البلعومية *pharyngeal* على الترتيب، ويعتقد بأن نيسيريا جونورويي *Neisseria gonorrhoeae* (المسببة للسيلان) تتصل بالخلايا الطلائية *epithelial* للقناة التناسلية البولية بواسطة أوبارها *pili*. ويبدو أن هذا الكائن يفرز في نفس الوقت إنزيمات يكسر الجلوبيولين المناعي I_A ، الإفرازي *secretory*، على حين أن I_A لا يتأثر. ومبين موضع دخول الكائنات الدقيقة في عدد من حالات الإصابة في الجدول رقم (٥، ٦). للبكتيريا (الشكل رقم ٤، ٥) غشاء خلوي داخلي وجدار خلوي من الببتيدوجليكان *peptidoglycan*. ويوجد خارج هذه التراكيب الأساسية متنوعة من مكونات أخرى، مثل البروتينات والمحافظ *capsules* وعديد السكر الدهني *lipopolysaccharide* وأحماض تيكويك *teichoic*. كما قد توجد أيضا عضيات مسؤولة عن الحركة (الأسواط *flagella* أو الالتصاق بخلايا العائل (فيمبريي أو أوبار *fimbriae* or *pili*). وهذه هي بعض المكونات التي توجه إليها الاستجابات المناعية. وبصفة عامة، يهاجم بيتيدوجليكان بإنزيمات الجسم المحلل *lysosomal* وتهاجم طبقة الدهن الخارجية في البكتيريا سالبة الجرام بواسطة بروتينات كاتيونية *cationic* ومكونات المكمل. ويمكن التعرف إلى الأسواط، أو الفيمبريي وتهاجم بالأجسام المضادة وتمكن مادة المحفظة في بعض البكتيريا من مقاومة الابتلاع الخلوي أو نز *shedding* مزيد من المحفظة التي تكمن الأجسام المضادة* ويسرد الجدول رقم (٤، ٥) بعض الطرق التي تتداخل بها منتجات الكائنات الدقيقة مع الآليات المناعية.

جدول رقم (٦, ٥). طرق portals دخول الكائنات الدقيقة

طريق الدخول route of entry	السبب أو النتيجة cause or result
البلع	التسمم الغذائي والكوليرا cholera والدوسنتاريا dysentery.
الامتصاص	الحصبة والبرد والأنفلونزا flu.
الاتصال الجنسي	السلان والزهري syphilis وفيروس القوباء وفيروس الأيلز.
طبي (بسبب الطبيب)	صمامات القلب وضابطة نبض القلب pace maker (توضع في صدر المريض) وإصابات الجروح.
Iatrogenic	للملاريا وأمراض السالمونيلا salmonellosis والالتهاب المخي encephalitis.
من الحيوان zoonosis	القناة البولية وإصابات العين والتهاب الزائدة الدودية appendicitis.
إحداث الإصابة للذات	متعاطو المخدرات وحوادث الدراجات النارية.
self-infection	
بالحوادث	



شكل رقم (٤, ٥). تمثيل تخطيطي لبكتيريا موجبة لجرام وبكتيريا سالبة لجرام.

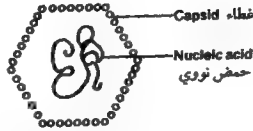
الفيروسات Viruses (الشكل رقم ٥, ٥)

تكون أكثر طرق الدخول شيوعاً في الإصابات الفيروسية، هي الاستنشاق من خلال القناة التنفسية العليا (فيروسات الرشح راينو rhinoviruses) والابتلاع عن طريق القناة المعوية (الفيروسات المعوية enteroviruses) والحقن بناقلات الحشرات (insect vectors) فيروس عبائي (togavirus) أو إبر الحقن الملوثة contaminated needles (الالتهاب الكبدي-ب وفيروس الأيدز HIV). ويدخل فيروس القوباء البسيط بالاتصال المباشر مع الأغشية المخاطية.

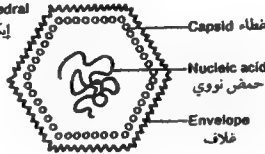
وبمجرد دخول الفيروس للأنسجة، لابد من أن تكون تلك الخلايا التي تحمل مواقع استقبال receptor sites متاحة للفيروس وأن تسمح بالتكاثر الفيروسي. وبعد أن يخترق penetrates الفيروس الخلايا الهدف وتكاثره، فقد يسبب مرضاً في هذا الموقع، أو لا يسبب. فبعد أن تتكاثر فيروسات الرشح rhinoviruses، على سبيل المثال، في موقع دخولها، فإنها تسبب مرضاً موضعياً localized. وقد يدخل الفيروس إلى الدم، أو الجهاز الليمفاوي وينتشر للأنسجة الأخرى والأعضاء، التي قد تصبح أماكن ثانوية للإصابة مع العطب المصاحب للأنسجة والخلايا. ويتنشر الفيروس العبائي togavirus المنقول للخيول بناقلات البعوض، بعد تكاثر موضعي، خلال مجرى الدم bloodstream إلى المخ، حيث يحدث مزيد من التكاثر الفيروسي. ويتنشر فيروس القوباء البسيط عن طريق النسيج العصبي. وتعتبر الفيروسات القوبائية أمثلة على الفيروسات، التي تسبب إصابة (مثل القرح الباردة cold sores) ثم يصبح ساكناً dormant، مسبباً فيما بعد مرضاً، على سبيل المثال، إذا تسامح compromised الجهاز المناعي بطريقة ما. ويمكن أن تحدث إصابة الفيروس المجهضة abortive عندما لا تكون الخلايا المصابة قادرة على تدعيم التكاثر الفيروسي، ولكن حتى في هذا الموقف فيمكن أن ينتج المرض.

إن المعرفة بدورة تكاثر الفيروسات، تكون ذات علاقة relevant بفهم المناعة ضد الفيروسات. فبعد اتصاله attachment واختراقه penetration للخلية الهدف يتقشر uncoated الفيروس بالإنزيمات الخلوية التي تهاجم، وتزيل جزيءاً للحفظة الفيروسية. ثم يدخل ح ن د الفيروس نواة خلية العائل عن طريق الثقب النووية وبعدئذ ينسخ transcribed بواسطة إنزيم من خلية العائل هو مبلمرح ن ر - المعتمد على ح ن د DNA

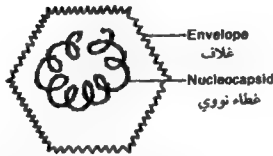
A. Naked Icosahedral
إيكوزايميدرا إلى مغلف



B. Enveloped Icosahedral
إيكوزايميدرا إلى عادي



C. Enveloped helical
حلزوني مغلف



شكل رقم (٥, ٥). رسم تخيلي لتركيب ثلاثة أمثلة من الفيروسات الحيوانية: العلية capsid وهو عبارة عن صدف shell البروتين الخارجي المتماثل symmetrical وعندما يرتبط مع الحمض النووي، يطلق عليه العلية النووية nucleocapsid (ج). وتسمى العلية الحمض النووي وتسهل الاتصال بالخلية الهدف target وتعطي التماثل، الذي يكون عادة إيكوزايميدرا icosahedral أو حلزوني helical (معنا فيروسات الجدري poxviruses وفيروس التهاب الكبدى hepatitis virus التي تكون أكثر تعقيدا) ويعطي الأنتيجينية antigenicity. وليس للفيروسات العارية naked (أ) غلاف envelope. ويتكون الغلاف (ب) من بروتينات ودهون كبروهيدراتات. وتعتبر الفيروسات العكسية retroviruses فريدة unique وليس^(١) لها غلاف * لكن لها صدف علية (واحد كما في أ وواحد مرتبط بالنواة، بمعنى علية نووية - (ج) وتمتلك الفيروسات العكسية ح ن ر - مزدوج الخيط double-stranded RNA

* تعليق للمترجم: ورد في شرح شكل رقم (٥, ٥) ثلاثة أخطاء من المؤلفين هي:

- (١) يوجد للفيروسات العكسية غلاف معقد.
- (٢) لا يطلق على الحمض النووي الفيروسي مصطلح نواة، لأنها كانتات دقيقة عديدة النواة.
- (٣) المادة الوراثية من جزيئين متماثلين من ح ن ر مفرد الخيط.

dependent RNA polymerase - وينقل ح ن ر الرسول الفيروسي (viral messenger (mRNA) RNA إلى السيتوبلازم ويترجم translated إلى بروتينات بواسطة الريبوزومات الخلوية وجزيئات ح ن ر الناقل (tRNA). بعدئذ تهاجر عديدات الببتيد الفيروسية إلى النواة، أو إلى غشاء الخلية. وعند الموقع الأخير تصبح هدفا للمناعة الوسيطة بالجسم المضاد، أو الوسيطة بالخلية (انظر ص ٢٣١). وتعتبر نواة الخلية هي موقع تجمع الفيريون virion assembly لكل فيروسات ح ن د (فيما عدا فيروسات الجدري). وتنقل الفيريونات إلى سطح الخلية وتحرر released ويكون هذا مصحوبا في بعض الأحيان بتحلل lysis الخلية.

ويعتبر اختراق وتقشير فيروسات ح ن ر RNA viruses أساسا هو نفسه، كما في فيروسات ح ن د لكن لا يتضمن التكاثر عادة نواة خلية العائل. ويتباين تكاثر فيروسات ح ن ر تبعا لنوع ح ن ر ويتضمن تخليق إنزيم مبلمر ح ن ر - المعتمد على ح ن ر - RNA dependent RNA polymerase. ويشق هذا الإنزيم إما من ح ن ر أبوي parental RNA أو يأتي إلى الخلية من الفيريونات. وعلى النقيض، فإن الفيروسات العكسية تحمل معلومات وراثية، لاستحداث إنزيم بلمرة ح ن د المعتمد على ح ن ر RNA - dependent DNA polymerase المسمى إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase الذي يساعد على تخليق ح ن د مزدوج مكمل لـ ح ن ر الفيروسي. ويتكامل (يلتحم) integrates ح ن د في نواة خلية العائل، قبل أن يحدث تخليق لفيروس معدي جديد. ويستخدم هذا كقالب template لنسخ ح ن ر الذي يترجم لإنتاج بروتين فيروسي.

وتحرر معظم الفيروسات المغلفة من الخلية بالتبرعم budding خلال غشاء الخلية، وعند هذا الطور تكون عرضة للجسم المضاد.

والأنتيجينات التي يشفرها coded الفيروس (سواء تلك المغروسة في غشاء خلية العائل، أو المرتبطة بالفيريون) هي تلك التي يتعرف إليها الجهاز المناعي. كما يمكن أيضا أن تستحث الفيروسات الأنتيجينات المشفرة بالعائل، وبالرغم من أن هذه يمكن أن تخدم كعلامات markers للإصابة بالفيروس، فإنها لا تكون مهمة بقدر ما يعني المناعة. ولا تكون أيضا الأنتيجينات الفيروسية داخلية السيتوبلازم، أو داخلية النواة بمقدور الجسم المضاد الوصول إليها. وتنتشر بعض الفيروسات من خلية خلوية أخرى

على اتصال بها، دون أن تتحرر، وفي هذه الحالة لا يكون أيضا الجهاز المناعي فعالا.

الإصابة والالتهاب والمناعة

Infection, Inflammation and Immunity

لقد نوقشت آليات المناعة الطبيعية التي تحمي الفرد والحواجز الميكانيكية والمواد الضد بكتيرية والابتلاع الخلوي في الفصل الثاني. وأما هذه المناقشة فهي مهمة بالاستجابات الواقية التي تكون خط الدفاع الثاني. ويبدأ الكائن الدقيق، الذي تجنب بنجاح آليات المناعة الطبيعية، في التكاثر في الأنسجة، وتطلق منتجاته السامة استجابة التهابية. وتبدأ الاستجابة بتحرير الأمينات النشطة على الأوعية الدموية vasoactive amines، أساسا الهستامين histamine والمادة بيطية التفاعل أ SRA-A من الخلايا الحليمية mast cells. وتؤدي الزيادة الناتجة في نفاذية permeability الأوعية الدموية لإفراز بروتينات المصل، بما فيها مكونات المكمل والأجسام المضادة وعوامل تجلط الدم والخلايا المبتلعة، وتنجذب الخلايا المبتلعة لمكان الالتهاب بعوامل جذب كيميائي، تتولد من التفاعل بين مكونات نظام المكمل، مع الجسم المضاد فيعمل CSa كجاذب كيميائي chemotaxin. وتزيد سموم الحساسية anaphylatoxins المتولدة في نفس الوقت من نفاذية الأوعية الدموية، وتشجع مزيدا من إفراز السائل والخلايا عند مكان الالتهاب. أنظر الفصل الثاني لمزيد من تفاصيل المناقشة عن الاستجابة الالتهابية.

ويتعامل مع العديد من الكائنات الدقيقة (مثل المكورات العنقودية والمكورات السبحية) الخلايا البيضاء المتعادلة وشدة العملية الالتهابية وطول وقتها، ويعتمد ذلك على درجة النجاح التي يمكن بها للكائن الدقيق، أن يؤسس نفسه مبدئيا، ويعتمد ذلك بالتالي على مدى الضرر، وكمية عطب الأنسجة المصاحب وعلى عدد ونوع الكائنات الدقيقة الغازية.

ولبعض الكائنات الدقيقة المحفظة capsulate (مثل المكورات الرئوية) القدرة على مقاومة الابتلاع الخلوي، ولا يتم التعامل معها بكفاءة، حتى يتم صنع كميات كبيرة من الجسم المضاد، فتقوم هذه بكنس عديد تسكر المحافظ المتحرر، ويتم حدوث الابتلاع الخلوي. وإذا لم تتم إزالة البكتيريا من مكان الدخول، واستمرت في التكاثر، فإنها

قد تمر عبر الأوعية الليمفاوية للعقد الليمفاوية الموضعية، مسببة تضخمها enlargement (lymphadenitis). وتنتج كائنات دقيقة أخرى (الدفتيريا والتيتانوس tetanus والكوليرا) سموما خارجية exotoxins تسمى كائنات مولدة للسم toxogenic. وفي هذه الحالة، فإنها تنتج تأثيراتها الضارة دون الهجرة من موقع دخولها. وتحتاج المناعة في مثل هذا الموقف لتكشف مضادات سموم antitoxins نوعية (انظر أدناه).

ويطلق عادة على أنواع الإصابة الموصوفة أعلاه، بأنها إصابات حادة acute infections، وعلى النقيض من الممتدة، أو الإصابة المزمنة chronic infection التي تستحث عادة بكائنات دقيقة، تكون قد تكيفت لتعيش داخل خلايا العائل. ويدخل ضمن هذه الإصابات المايكوبكتيرية (مثل: السل tuberculosis والجذام leprosy) وإصابات بروسيللا والإصابات الفيروسية. وتؤدي في هذه الإصابات المناعة الوسيطة-بالخلية دورا سائدا في الإزالة النهائية للكائنات الدقيقة. وتلخص الجداول أرقام (٥، ٧) إلى (٥، ٩)، أدوار الابتلاع الخلوي والأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية في الإصابة.

جدول (٥، ٧). أدوار الخلايا المتبلعة في الإصابة.

١ - تنجذب لموقع الإصابة بالجاذبات الكيميائية chemotaxis.
٢ - الابتلاع الخلوي في وجود، أو عدم وجود الجسم المضاد أو المكمل.
٣ - القتل الداخلي خلوي - سواء أكان معتمدا أو غير معتمد على الأكسجين ووسائط النيتروجين المتفاعلة.
٤ - القتل الخارج خلوي في وجود الجسم المضاد
(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC)
٥ - إفرازات الخلية المتبلعة، الساييتوكاينات وإنزيمات محللة البروتين - الخلايا المتعادلة ووحيدات الخلية.

جدول رقم (٨، ٥). أدوار الجسم المضاد في الإصابة.

التأثير	نشط ضد
التحسيس IgG opsonization و IgM (+المكمل)	الفيروسات والبكتيريا والفطريات
التعديل IgG neutralization و IgM و IgA	الفيروسات والسموم البكتيرية.
(± المكمل) وتنشيط الالتصاق adherence	
التحلل البكتيري IgM bacteriolysis (IgG) + المكمل	البكتيريا
تسمم الخلية الوسيط بالخلية والمعتمد على الجسم المضاد	الخلايا المصابة بالفيروس وإصابات الديدان.
(ADCC) antibody-dependent cell mediated cytotoxicity في وجود IgG و IgE	
تثبيط النمو Growth inhibition في وجود IgA , IgG	المايكوبلازما
مع لكتوفيرين lactoferrin	البكتيريا

جدول رقم (٩، ٥). أدوار الخلايا الليمفاوية في الإصابة

- ١ - دور رئيسي في استدعاء recruiting وتسهيل وتضخيم augmenting الخلايا الأخرى بواسطة إفراز الليمفوكينات lymphokines .
- ٢ - التسمم الخلوي - وتحلل الخلايا المصابة

المناعة في الإصابة Immunity in Infection

لقد طور الجهاز المناعي، كما لوحظ في الفصل الثالث، القدرة على الاستجابة والتفاعل مع متباين كبير من المركبات الغريبة، على حين أنه تجنب وفي نفس الوقت التفاعل مع الذات. ويمكن تفسير قدرة الفرد على مقاومة الإصابة بمصطلحات نظرية الانتخاب النسيجي للمناعة المكتسبة، مع إنتاج استجابة مناعية نوعية. وقد تم وصف المركبات المشاركة والأحداث الخلوية المسؤولة عن توليد استجابة مناعية وذلك في الفصلين الثالث والرابع. ويؤدي معقد التوافق النسيجي الأعظم دوراً مهماً، في تحديد

نوع ومستوى الاستجابة المناعية للإصابة، لدى مختلف الأفراد. ومعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC هو نظام عديد التشكل polymorphic للغاية من جينات، تتحكم في التعبير عن جزيئات سطح الخلية المسؤولة عن التعرف المناعي (انظر الفصل الثالث). إن وجود مثل هذا النظام متعدد التشكل، سوف يتج عنه بالضرورة لدى الأفراد ذوي القدرات المناعية المختلفة، استجابة لأي تحد تواجهه. وعلى حين أن بعض الأفراد سوف يتيهون لمقاومة عامل معد، فإن آخرين سوف يكونون في خطر. وسوف تحدث دون مفاجأة أن تجد حالات معدية معينة، تكون مرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC. مثلاً لذلك، الارتباط بين التهاب الكبد الفيروسي viral hepatitis مع أنتيجين الخلايا البيضاء مجموعة أ - ٨ (HLA-A8) (انظر أيضاً ص ٢٧٤). وتوجد أمثلة عديدة من مثل هذه الارتباطات في الإصابات الفيروسية عند الفأر.

إن الميزة التطورية للأنواع التي تمتلك مثل هذه المجموعة متعددة التشكل لمحددات المناعة، مع قيمة البقاء لأصحابها وإمكانية التكيف، إن هي إلا ميزة واضحة للتعامل مع التحديات غير المنظورة. وللكائنات الدقيقة القدرة على التكيف سريعاً مع التحديات البيئية (مثل: تكشف المقاومة للمضادات الحيوية) ولها القدرة على تخليق منتج، من شأنه أن يتداخل مع بعض نواحي الاستجابة المناعية. والمثال الحديث جداً على ذلك، هو فيروس الأيدز AIDS virus (إتش آي في HIV) والذي يبدو أنه قد تطور من فيروسات ذات علاقة به تصيب القروود. وقد تم حساب أن ما يصل إلى نحو ٥ طفرة قد تراكمت في كل خط نسيلي lineage كل عام. لذا فإن ذلك قد استوجب العائل الثديي أن يطور العديد من آليات القفل الداخلي التنظيمية interlocking regulatory كتأكيد زائد ضد الممرضات التكيفية. ويضمن تعقيد نظام الساييتوكاين بأن التداخل بواسطة الكائن الدقيق، مع واحد من مكونات النظام، يترك الساييتوكاينات التنظيمية الأخرى سليمة intact. وقد تأسس حديثاً مقياس مهم لتحديد ناتج الاستجابة المناعية ضد العوامل المعدية، ألا وهو طبيعة الساييتوكاينات المنتجة بواسطة خلايا - ت موضعياً. وتؤدي الإصابة في النظم التجريبية لتحت مجموعة من خلايا - ت (T_H2 صفحة ١٧٩) لإنتاج الساييتوكاينات التي تكون مسؤولة عن أمراضية المرض. ويشارك إنترليوكين (١ - I) interleukin (IL-1) المنتج باللاقامات الكبيرة في بدء الاستجابة المناعية بالعمل

كمستحث - مشارك co-stimulator لخلايا-ت (انظر صفحة ١٨٠)، ومع ذلك فإن إنترلوكين - ١ يمكنه أن يستحث الحمى وآلام المفاصل والعضلات، وزيادة الحساسية للألم والكسل lethargy. ويمكن أن تستحث الجرعات العالية انخفاض الضغط hypotension، والاضطرابات المعد معوية والصدمة الدموية haemodynamic shock. وفي الصدمة العفنية septic shock المستحثة بعديد السكر الدهني lipopolysaccharide للبكتيريا سالبة - الجرام، يبدو أن إنترلوكين - ١ يؤدي دورا حيويا بمصاحبة عامل تفرح الورم TNF كما وضح من التأثيرات المقيدة في قفل عملها. وإن تطوير هذه الطرق للاستخدام مع البشر، من المرجح أن يكون عالي القيمة في معالجة الإصابات من البكتيريا السالبة الجرام.

وفي بعض الحالات، قد يؤدي تراكم الخلايا الملتهبة أن يكون عاملا محددا للعامل، كما وضح في التجارب التي أجريت على الأرانب بالالتهاب السحائي البكتيري bacterial meningitis. وقد كان قصور هجرة الخلايا البيضاء إلى سائل المخ والحبل الشوكي CSF مرتبطا بنقص الضرر والوفيات. ولكن هل ستكون هذه الطريقة (حقن الجسم المضاد وحيد النسيلة الخاصة بجزيئات التصاق الخلايا البيضاء) ذات قيمة في المرض السحائي الكروي meningococcal البشري؟ والإجابة أن ذلك يبقى في حاجة للتأكيد.

لقد أمكن تأسيس الارتباط بين إصابات معينة، وبين حالة مجموعة الدم للفرد. فالأشخاص ذوو مجموعة الدم صفر (O) يكونون أكثر عرضة للإصابة بالكوليرا عن ذوي مجموعات الدم الأخرى. كما توجد استعدادات متزايدة للإصابة أيضا، إذا لم يفرزوا مواد المجموعة الدموية في سوائل الأنسجة، وفي الإفرازات المخاطية (بمعنى أنهم غير مفرزين non-secretors). ويميل حاملو المكورات السبحية إلى أن يكونوا غير مفرزين. ففى دراسات أجريت على جماعات شيلية، وجد أن الناس الذين تكون مجموعة دمهم ب تكون احتمالية اكتسابهم لإصابة القناة البولية بإيشيريشياكولاى أعلى بنسبة ٥٠٪ من الأشخاص الذين مجاميع دمهم غير - ب. كما أن الأشخاص ذوو مجموعة الدم ب يكونون أكثر عرضة للإصابات الجونوكوكية. أما الأشخاص الذين مجموعة دمهم غير ب والذين هم غير مفرزين، فيكونون أكثر عرضة للإصابة بالحمى

الروماتيزمية rheumatic fever ومرض روماتيزم القلب rheumatic heart . وقد وجد في معمل المؤلف، أن الأشخاص الذين مجموعة دمهم ب و أب والذين هم غير مفرزين، يكونون أكثر عرضة ثلاث مرات أعلى لإصابات القناة البولية، كما كان غير المفرزين أكثر سيادة من بين حالات الالتهاب السحائي المينينجوكوكي وهي دراسات تمت على عينات من اسكوتلاندا وايسلندا وشمالى نيجيريا . كما وجدنا أيضا أعدادا متزايدة من غير المفرزين، من بين مرضى السكر المعتمدين على الأنسولين (نوع ١) insulin dependent (type-1) diabetes ومرض جريفز للغدة الدرقية Graves' thyroid disease وكلاهما قد يكون له أساس معد .

الإصابة البكتيرية Bacterial Infection

توجد ثلاثة أشكال للمناعة ضد البكتيريا : (١) المناعة ضد السموم البكتيرية toxins ، (٢) المناعة ضد البكتيريا الخارج خلوية extracellular ، و (٣) المناعة ضد البكتيريا داخلية الخلايا intracellular .

Antibody - mediated immunity المناعة الوسيطة بالجسم المضاد

مضادات السموم Antitoxins

تعود القدرات المرضية للعديد من الكائنات الدقيقة لإنتاج السموم الخارجية exotoxins . ومن بين الأمراض المعتمدة على هذه الآلية : الدفتيريا والكوليرا والتيتانوس والغانغرينا الغازية gas gangrene والتسمم البوتشيلي botulism .

وسم الدفتيريا، على سبيل المثال، عبارة عن سلسلة عديدة الببتيد ذات وزن جزيئي نحو ٦٢٠٠٠ دالتون . ولا يعد الجزيء السليم نشيطا، لكنه يحتاج إلى اختزال إحدى قناطر ثنائي الكبريت disulphide bridge والتحلل المائي hydrolysis لسلسلة الببتيد من أجل تحرير قطعة نشيطة . ويعتقد أن هذا يحدث على غشاء خلايا العائل، مما ينتج عنه دخول القطعة السامة إلى الخلية، حيث تتداخل فيها مع تخليق البروتين . وتعود تأثيرات سم الكوليرا إلى قدرته على الارتباط بسكر دهني glycolipid نوعي في خلايا الجدار المعوي . بعدئذ يمر مكونان للسم خلال خلايا الجدار، ويدخل إلى السيتوبلازم ويطلق

الزناد switches on غير عكسي irreversibly إنزيم تحليق الأدينين adenylylase (إنزيم صنع أدينوسين أحادي الفوسفات AMP الحلقي) بعدئذ تتقدم الخلية المنشطة في إفراز السائل في التجويف المعوي، مما ينتج عنه فقد السائل بغزارة من الأنسجة.

إن الأجسام المضادة التي قد تكتسب إما بالتحصين (التطعيم) immunization أو من الإصابة السابقة، أو تعطى سلبيا passively كمصل مضاد antiserum تكون قادرة على أن تعادل neutralize السموم البكتيرية. ولكي تعطي حماية، يجب على الأجسام المضادة، إما أن تكون موجودة بكمية كافية، مثلما يجب أن تكون عليه بعد إعطاء المصل المضاد، أو أن تتج بأسرع من السم، الذي يتجه الكائن الدقيق. ومن المرجح أن يحدث هذا، إذا كان الفرد قد تعرض سابقا لكائن، أو منتجاته عن طريق الإصابة الطبيعية، أو التحصين. وفي مثل هذه الحالة، فإنه يجب على الفرد أن يكون قادرا على أن يظهر استجابة مناعية ثانوية سريعة (ص - ١٦٦). ويمكن القول بأن الفرد كان قد سبق تعرضه، لأن لديه ذاكرة مناعية immunological memory للسم، وأن لديه عشيرة من الخلايا الجاهزة والمتنطرة، كي تستجيب بسرعة للسم الخارجي، أما الفرد المصاب، الذي ليس لديه ذاكرة مناعية، فإنه قد يحتاج إلى أن يعطى جسما مضادا واقيا prophylactically من أجل أن يتغلب على الخطوات الأولى للإصابة إلى أن ينتج الجسم المضاد.

وقد تم التعرف تماما إلى أن السموم البكتيرية، إنزيمية الطبيعة وأن الجسم المضاد يستطيع بطريقة ما، أن يتداخل مع قدرة الإنزيم على التفاعل مع مادة الوسط الخاصة به. ولم يعتقد بأن الجسم المضاد، يتفاعل مع الموقع الفعال من الإنزيم، ولكن كلما كان أقرب منه في التفاعل، كان من المرجح أن يكون أكثر فعالية في قدرته المعادلة، وأن التفسير الأكثر احتمالا للتأثير المثبط للجسم المضاد، إنما يكمن في أنه ينتج ما يسمى الإعاقة الفراغية steric hindrance التي تعني ببساطة أنها تعترض الطريق، وتمنع فيزيائيا الإنزيم من أن يأتي في وضع وثيق مع مادة وسطه. وتدعم هذه الفكرة الإثباتات findings الموجودة بأن الجسم المضاد يكون فعالا أكثر بكثير ضد الإنزيمات، التي تكون لمواد وسطها substrates أوزان جزيئية عالية، عما لو كانت ضد مواد الوسط التي أوزانها الجزيئية منخفضة.

المناعة ضد البكتيريا الخارج خلوية Immunity to extracellular bacteria

تشبط عديدات سكر المحفظة التحسيس والابتلاع الخلوي . إذ أن سلالات المكورات السبحية الرئوية (ستربتوكوكام نيمونيي)، والتي تسمى عادة المكورات الرئوية (نيموكساي)، من أمثلة البكتيريا المحفظة encapsulated المعروفة جيدا التي تتداخل مع الابتلاع الخلوي، بواسطة اللاقعات الكبيرة الموجودة بالحويصلات الهوائية alveolar macrophages . إذ تعتبر المحافظ عديدة السكر المعقدة هي المحددات الرئيسية لشراسة virulence الأنواع . ويوجد أكثر من ٨ نوعا مصليا وأن معاودة الإصابة reinfection بأنواع مصلية مختلفة يعد أمرا شائعا . إن الأفراد الذين لديهم طاردات الهدبيات المخاطية mucociliary reflexes مختزلة، أو لديهم وظيفة اللاقعات الكبيرة مختزلة (مثل أن يحدث ذلك بالتدخين) يكونون أكثر عرضة للإصابة .

وتعتبر المكورات السبحية (ستربتوكوكساي) مجموعة ب مسببا مهما للالتهاب السحائي لدى الأطفال حديثي الولادة neonatal meningitis والناجم عن تكون مستعمرات من الكائنات الدقيقة غير الضارة في مهبل vagina الطفلة أثناء الوضع parturition . ومكونات الكربوهيدرات المحفظة القدرة على إقفال تنشيط المكمل، ومن ثم تشيط آلية الدفاع المهمة لدى الأطفال، الذين تكون أجهزتهم المناعية غير ناضجة .

وبعد عديد ريبيتول polyribitol (محفظة هيروفلاس إنفلونزي Haemophilus influenzae) أنتيجينا ضعيفا، ولذا فإنه يمكن لهذا المرض للجهاز التنفسي أن يسبب التهابا شعبيا bronchitis والتهابا رئويا وإصابة جهازية systemic مشتملة على الالتهاب السحائي لدى الأطفال . وقد أمكن تطوير لقاح معشوق conjugate vaccine مع سم الدفتيريا وبروتينات الغشاء المربوطة لسكر عديد ريبيتول المحفظة، من أجل استحثاث المناعة لدى الطفل الصغير .

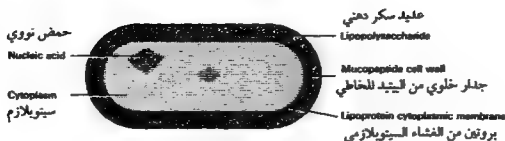
ومن بين البكتيريا المحفظة المهمة الأخرى، أنواع نيسيريا وكليسيلا نيمونيي Klebsiella pneumoniae وباكتيريوليز فراجيليز Bacteroides fragilis . وفي إصابات نيسيريا جونورويي ونيسيريا ميتنجيتيديس، يعتبر نظام المكمل مهما في المناعة . ولا يوجد دور قاطع لإصابة نيسيرا جونورويي للمناعة المضادة للمحفظة anticapsular ولكن تكون الأجسام المضادة ضد عديد سكر المحفظة النوعي للمجموعة فعالة، في

إصابات نيسيريا ميننجنجيتيديس من مجموعتي أ و جـ. وليس من الواضح أي دور للأجسام المضادة المحفظة النوعية، في إصابات كليسيلا، ولكن الأجسام المضادة تكون نشيطة في إسراع الابتلاع الخلوي والقتل لكائنات باكتيريا.

وفي حالة الكائن الدقيق الذي لا يفرز سموما خارجية، فإن الحماية المقدمة بواسطة الأجسام المضادة، تعتمد على التأثير المباشر للأجسام المضادة المتصلة بسطح الكائن الدقيق. ويمكن أن يكون لذلك عدد من التأثيرات، أهمها هو تشجيع الابتلاع الخلوي بالمتلعات الخلوية من وحيدات النواة mononuclear phagocytes والخلايا البيضاء متعددة شكل النواة polymorphonuclear leucocytes. وللخلايا المتلعة مستقبلات لموقع على القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي جـ (خاصة تحت أقسام IgG_1 و IgG_2 للإنسان). كما توجد أيضا مستقبلات لمكون C3b من المكمل. وهذا يعني أن البكتيريا المغطاة بالجسم المضاد والمكمل، سوف تلتصق بخلية مبتلعة، وتصبح عرضة للابتلاع الخلوي (انظر أيضا ص ٩٤). ويمكن للخلية المبتلعة في العديد من الحالات، أن تهضم الكائن الدقيق المبتلع، وذلك بإفراز متنوع من الإنزيمات الهاضمة المحمولة في الأجسام المحللة lysosomes الداخلة خلوية، في فجوة الخلية المبتلعة. ومع ذلك، فإن بعض الكائنات الدقيقة، مثل ستربتوكوكساي ومايكوباكتريام تيوبريكولوزيس، لها القدرة على مقاومة الهضم الداخلة خلوي. ويحمل ستربتوكوكاس، كجزيء من جدار خلتيه، مادة تعرف باسم بروتين M protein، الذي يعطي القدرة على مقاومة الهضم بواسطة الإنزيمات. فإذا وجدت مناعة ضد بروتين M، عن طريق سابق التعرض، أو التحصين الصناعي، عندئذ يكون ستربتوكوكاس عرضة للهضم الداخلة خلوي. وتعتبر السلالات الخشنة rough (غير الشرسة avirulent) من سالمونيلا عرضة للهضم الداخلة خلوي، على حين أن السلالات الناعمة smooth (الشرسة virulent) تكون قادرة على مقاومة الهضم بهذا الطريق. وتستطيع بعض المنتجات البكتيرية، مثل ثنائي بيتيدميوراميل muramyl dipeptide وتريهالوز ثنائي مايكوليت trehalose dimycolate وكذلك أيضا بيتيدات فورميل ميثيونيل formyl-methionyl أن تنشط الخلايا المبتلعة، وبذا تصبح أكثر كفاءة في أخذ وتكسير البكتيريا. وكل السموم الخارجية وعديدات السكر الدهني للبكتيريا سالبة الجرام ومختلف مبلمرات الكربوهيدرات (مثل بيتا

جلوكانز (beta - glucans) التي توجد في الجدار الخلوي البكتيري تكون أيضا منشطات قوية للاقمات الكبيرة. ففي حالة الإصابات المعوية مثل تلك التي تكون بسبب سالونيلا تافغي، أو فيريوكوليري (vibrio cholerae)، يمكن أن تفرز الأجسام المضادة في التجويف المعوي وتهاجم الكائن من قبل أن يغزو الطبقة المخاطية المعوية. وتعرف هذه الأجسام المضادة التي تفرز بواسطة فرد محصن immune بأجسام مضادة الغائط (البراز) - copro-antibodies وتكون بصفة سائدة IgA. وتنتج الجلوبيولينات المناعية IgA انتخايبا في الأغشية المخاطية المعوية والتنفسية (ص ٧٢).

ويمكن الكشف عن IgA في العديد من الإفرازات المخاطية، بتركيزات عالية عن تلك الموجودة بالمصل، وتوجد خلايا بلازما المنتجة لـ IgA أكثر شيوعا في الصفائح الحقيقية lamina propria للأغشية الحقيقية في الطحال والعقد الليمفاوية. وقد عزيت وظائف مختلفة لمثل IgA هذا، ويوجد دليل على أنه يعمل كمضاد للسم antitoxin مع IgG في الحماية ضد الإصابة التجريبية للكوليرا. وقد اقترحت وظيفة أخرى لـ IgA وهي أنه يتفاعل مع الكائنات الدقيقة للمعي، يمنع التصاقها بجدار المعى. وقد اقترح ذلك بواسطة تجارب في الفئران، منعت بها كائنات الكوليرا من الالتصاق بجدار المعى في وجود IgA. وقد اقترحت وظيفة أخرى لـ IgA من سرسوب colostrum الإنسان، الذي يرتبط بإشيريشيا كولاي والمكمل معا. وقد افترض بأن تأثير ذلك على عديد السكر الدهني لجدار الخلية البكتيرية، يؤدي لتعريض الببتيد المخاطي mucoprotein المبطن underlying. ويمكن ذلك الإنزيم المحلل الهادم lysozyme (ص ٣٠) من هضم طبقة الببتيد المخاطي، مما ينتج عنه تحلل البكتيرية. وعادة تكون الكائنات السالبة لجرام مثل إشيريشيا كولاي مقاومة لتأثيرات الإنزيم المحلل الهادم (الشكل رقم ٦، ٥). ويجب ملاحظة أن هذه التأثيرات قد ثبتت بواسطة المعايير في المعمل in vitro وقد لا تعكس ما يحدث لدى الحيوان السليم. وتتضمن التأثيرات الأخرى للجسم المضاد المتفاعل مع سطح الكائن الدقيق التحلل الخلوي. والذي يحدث بتنشيط نظام المكمل، والتموضع localization للكائن بالتلزن أو التكتل clumping. وإنه من الممكن حتى تخيل أن الجسم المضاد، يعمل بتغطية البكتيريا النامية، ولذا فإن الخلايا البنية، عندما تتكون، تظل في تكتل بدلا من التوزع dispersing.



شكل رقم (٦, ٥). بكتيرية عصوية *bacillus* موجبة لجرام تئين عديد السكر الدهني الذي يحمي الجدار الخلوي المكون من الببتيد المخاطي للجدار من تأثيرات الإنزيم المحلل الذي يحلل المخاط *mucolytic* وقد يهاجم IgA + المكمل عديد السكر الدهني ويسمح بوصول الإنزيم المحلل للجدار الخلوي.

وبعيدا عن تأثير التكتل في البكتيريا، فيبدو أن للتلزن تأثيرا قليلا في حيوية، أو النشاط التنفسي للكائنات، على الرغم من أنه يمكن تخيل أن البكتيريا، في مركز كتلة كبيرة من الكائنات المتكتلة، لا بد وأن تكون محدودة في نشاطها الأيضي ببساطة، لأنه تنقصها مواد غذائية كافية. ويقترح عمل حديث، بأنه يمكن للجسم المضاد، أن يشبط أخذ الحديد بواسطة بعض البكتيريا، أن نقصه يمكن أن يشبط نموها.

وقد اقترح دور واق IgE وذلك باكتشاف توزيع مماثل لهذا الجلوبيولين المناعي، لذلك الذي وجد IgA في الإفرازات المخاطية، المنتجة بواسطة خلايا البلازما الموضعية. ومعروف أن IgE يتصل بسطح الخلايا الحلمية، وعلى الارتباط مع الأنثيچين، مسببا إزالة تحبب *degranulation* الخلايا الحلمية مع تحرير الهستامين. وتؤدي هذه التفاعلات لدى الأفراد ذوي الحساسية *allergic* إلى حالات فرط الحساسية *hypersensitivity* (ص ٣٥٥). فإذا حدثت على نطاق أصغر في مساحة موضعية، فقد تكون مفيدة في إحداث استجابة التهابية، مع مايقب من إزالة للكائن الدقيق (انظر أيضا ص ٢٧٠).

أمثلة من آليات الدفاع ضد البكتيريا *Examples of defence mechanisms against bacteria*

إن إمرضية البكتيريا غير الغازية *non-invasive* مثل كوريني باكتيريام دفتيري وفيريوكوليري تعتمد على قدرتهما في إنتاج السم. وتنمو كائنات الدفتيريا على سطوح

الخلايا الطلائية للقناة التنفسية العليا . ويقتل سمها الخارجي الخلايا المخاطية . ويمكن أن يدخل السم إلى مجرى الدم والأوعية الليمفاوية مسببا جروحا (أعطابا) في أعضاء عديدة (ص ٢٣٩) . ويعتبر جزيء السم غير نشيط إلى أن يتم اختزال قنطرة واحدة من ثنائي الكبريت ، وتحلل مائيا سلسلة البيتيد التي تحدث على غشاء خلية العائل . وتكون الأجسام المضادة ضد السم antitoxin المستحثة بالتحصين immunization بالسم المضعف (توكسويد toxoid) فعالة جدا في منع المرض . ومن ناحية أخرى فتعتمد الكوليرا على إنتاج سم خارجي ، يعمل موضعيا على الطبقة المخاطية للأمعاء الدقيقة ، ويدخل سيتوبلازم الخلية ويشغل switches on إنزيم الأدينيل الحلقي وبذا فإن الخلايا المنشطة تفرز كميات غزيرة من السائل في التجويف المعوي ، مع إحداث إسهال مائي watery diarrhoea . ويعتمد الشفاء من الكوليرا على تكوين IgA ضد الكائن وسمه . وتظهر المناعة ضد المرض عقب الشفاء وهي مزودة بـ IgA الإفرازي .

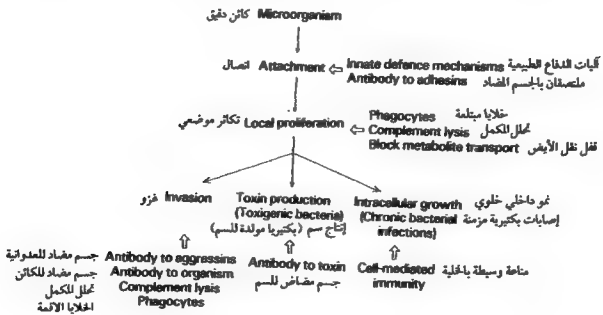
وتختلف الإصابات بالبكتيريا المسببة للدوسنتاريا مثل الشيغيللات shigellae والسالمونيلا salmonellae عن تلك التي وصفت للتو . إذ تغزو البكتيريا الأنسجة مسببة تقرحا ulceration للأنسجة للمخاطية . وفي حالة السالمونيلا ، قد تغزو البكتيريا مجرى الدم ، ومن ثم تؤثر في الأعضاء الأخرى . وتعتمد الحماية من إصابات من هذا النوع أيضا على إنتاج IgA فيما عدا أن يكون غزو مجرى الدم قد حدث فعلا . وفي هذه الحالة يصبح IgG أكثر أهمية بمصاحبة الآليات الوسيطة بالخلية . وتعتبر المناعة الوسيطة بالخلية ضرورية ، لتدمير السالمونيلا التي تكون قد أخذت بواسطة اللاقعات الكبيرة .

المناعة السائلة في الإصابات البكتيرية - تلخيص

Humoral immunity in barterial infections - summary

- ١ - يمكن أن يعادل الجسم المضاد السموم البكتيرية ، على سبيل المثال ، من الدفتيريا والكوليرا والتيتانوس ومن كائنات التسمم البوتشيلي .
- ٢ - يمكن أن يتصل الجسم المضاد بسطح البكتيريا وفي هذه الحالة :
(أ) يعمل كمحسس opsonin ليتمكن من الابتلاع الخلوي ، مثل IgG .

- (ب) يمنع التصاق الكائنات الدقيقة بخليتها الهدف، مثل IgA في المعى .
 (ج) تنشيط نظام المكمل مؤدية لتحلل البكتيري .
 (د) تكتل (تَلَزَن) البكتيريا مؤدية للابتلاع الخلوي .
 (هـ) تثبط أخذ الحديد بواسطة البكتيريا ، وذلك بمنع البكتيريا من إطلاق مركباتها المرتبط بها الحديد .
 (و) يتفاعل IgE المتصل بالخلايا الحلمية مع الميكروب مسببا إطلاق الهستامين ، مع استجابة النهائية وإزالة للكائن الدقيق (فإذا حدث ذلك بزيادة ، فإنه قد يؤدي إلى فرط الحساسية - الفصل التاسع) .
 (ز) تثبط حركة البكتيريا ومن المحتمل النشاط الأيضي .
 يلخص الشكل رقم (٥، ٧) . دور الجهاز المناعي ضد الممرضات البكتيرية .



شكل رقم (٥، ٧) . مخطط بياني يوضح تقدم الإصابة وآليات الدفاع المناعية .

المعقدات المناعية في الإصابات البكتيرية Immune complexes in bacterial infections

يمكن أن تكون الأجسام المضادة ضد الأنتيجينات البكتيرية مسؤولة عن التأثيرات الضارة وكذلك أيضا المفيدة . ويرتبط غالبا مرض المعقد المناعي (نوع - ٣ من فرط الحساسية ، ص ٤٠٢) مع الإصابة البكتيرية ، إلا أنه لم يدرس مثلما درس في الإصابات

الفيروسية (انظر ص ٢٦٥). ويكون التهاب القلب الداخلي endocarditis المعدي بسبب ستافيلوكوكساي وستربتوكوكساي مرتبطا مع المعقدات الدوارة من الجسم المضاد والانتيجينات، وعلى الرغم من كونها تساعد على التشخيص، إلا أنه يمكنها أيضا أن تؤدي لإحداث جروح lesions في المفاصل والكلى وإلى التهاب الأوعية الدموية vasculitis أيضا وطفحاحات rashes الجلد. وترتبط التوابع sequelae الأخرى لإصابة ستربتوكوككاس الحادة، مثل الحمى الروماتيزمية والتهاب مرشحات الكلى glomerulonephritis، مع ترسيب deposition المعقدات المناعية وإطلاق الوسائط الالتهابية (انظر ص ٣٦٥). ومن الأمثلة الأخرى للإصابة البكتيرية، حيث قد تؤدي المعقدات المناعية دورا في الأمراض الجذام وحمى التيفويد والسيلان.

المناعة المكتسبة الوسيطة بالخلية Acquired cell-mediated

المناعة الخلوية المعتمدة على اللاقمة الكبيرة Macrophage-dependent cellular immunity

يعتبر الابتلاع الخلوي آلية مؤثرة مهمة جدا، لاستئصال العوامل المعدية، لكن تستخدم هذه العملية غالبا بواسطة المرضات لتأسيس الإصابة. وإذ يبدو الابتلاع الخلوي المحترف ممثلا باللاقمات الكبيرة، بأنه ليس هدفا جذابا للممرضات الميكروبية من منظور تسليمها بالعوامل المبيدة للميكروبات microbicidal. إلا أنها، مع ذلك، تعتبر خلايا الهدف target المفضلة للعديد من المرضات البكتيرية والفطرية والأولية. وتستخدم هذه المرضات متنوعا من مستقبلات سطح اللاقمة الكبيرة، لتتمكن من الدخول وتقاوم القتل بعد ذلك باستخدام حيل subterfuges متنوعة. وتؤدي حركة الخلايا المبتلعة لانتشار المرض الميكروبي خلال كل أنسجة العائل.

ويحدث ارتباط البكتيريا المغطاة بالجسم المضاد لغشاء اللاقمة الكبيرة، عن طريق مستقبلات لجزء القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولينات المناعية (FcRs) وإطلاق إنتاج المواد الأيضية للأوكسجين المتفاعل reactive oxygen metabolites التي تكون مبيدة للبكتيريا bactericidal. وقد طورت بعض البكتيريا آليات حماية، تقوم بمعادلة أنشطة الابتلاع

الخلوي المبيدة للبكتيريا . وتستخدم هذه الممرضات داخلية الخلايا سطح المستقبلات ، لتحصل على دخول بتنشيط المكمل عن طريق المسار البديل والارتباط بمستقبلات المكمل على اللاحقة الكبيرة . ولا يمكن هذا فقط البكتيريا بأن تدخل داخل سيتوبلازم الخلية endocytosed ولكنه يتجنب أيضا إطلاق إنتاج مواد أيضا للأكسجين المبيد بكتيريا (على النقيض من الارتباط عن طريق مستقبل جزئيء القطعة المتبلورة للمجلوبيولين المناعي) Fc Rs . وتظهر الممرضات الداخل خلوية التي تعيش داخل الخلايا المبتلعة متنوعا من الآليات ، التي تقاوم بها قتل الابتلاع الخلوي . وتشتمل هذه على التداخل interference مع القتل التأكسدي (مثل السكر الدهني الفينولي phenolic glycolipid مايكوباكتريام ليجري *Mycobacterium leprae* (ميكروب الجذام) والفسوفوجليكان الدهني lipophosphoglycan في ليشمانيا دونوفاني *Leishmania donovani* التي تكس scavenger المواد الأيضية للأكسجين) ومقاومة تأثير إنزيمات التحلل الهادم ، أو البيتيدات المبيدة للميكروبات ومنع اندماج الجسم الداخلي endosome مع الأجسام المحللة lysosomes (مثل مايكوباكتريام تيوبركيولوزيس *Mycobacterium tuberculosis* (ميكروب الدرن) . وآلية بقاء أخرى ، هي الهروب من الجسم الداخلي إلى السيتوبلازم بإنتاج محلل lysin (مثل ليستيرولايسين listerolysin من ليستيريا مونوسايتوجينز *Listeria monocytogenes* . ويشير دليل حديث إلى أن ليستيريا مونوسايتوجينز في النهاية eventaully تتحطم بكل من الالاقات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة neutrophils . وتشير دراسات المجهر الإلكتروني ، إلى أنها تكون قادرة على البقاء ما بين ٢٤ إلى ٤٨ ساعة وأنها ترى بعد ذلك تنكسر بواسطة الخلايا اللاحقة المنشطة . وعلى العكس قتل سالونيللا تايفي ميوريام سريعا بواسطة الخلايا اللاحقة : ويبدو من المرجح أن قدرة ليستيريا على استحداث المرض ، تكون راجعة لمقاومتها النسبية للتدمير الداخل خلوي وهروبها إلى خلايا أنسجة أخرى للعائل ، حيث يمكن للتكاثر أن يحدث .

ويعتمد البدء في المناعة ضد الممرضات المأخوذة داخلها بالالاقات الكبيرة على تكسير الأنتيجينات الميكروبية ، ربما بواسطة الإنزيمات المحللة الهادمة . وترتبط البيتيدات الناتجة مع جزيئات قسم ٢- من معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC في آخر حيز compartment للجسم الداخلي ، وبعد ذلك ينقل المعقد إلى سطح اللاحقة

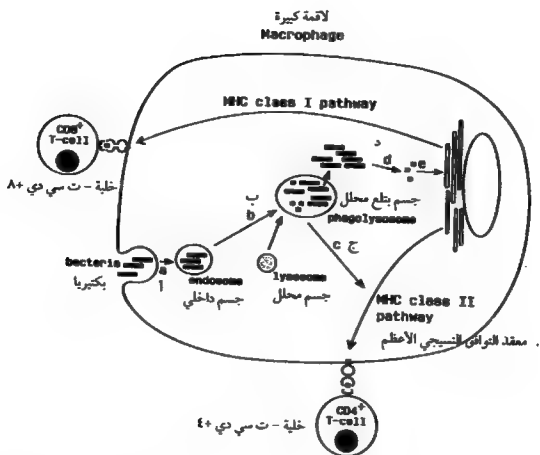
الكبيرة. وتتعرف خلايا $CD4+$ على أنتيجين قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم مع الشروع في استجابة مناعية. ويعتبر إنتاج الليمفوكاينات (خاصة إنترفيرون جاما) عنصرا مهما في الاستجابة المناعية، والتي من شأنها أن تنشط وظائف اللاقمة الكبيرة المبيدة للبكتيريا (الشكل رقم ٨، ٥).

وقد تم التعرف حديثا إلى مسار إضافي يؤدي للمناعة، ويعتمد ذلك على الأنتيجينات الميكروبية المتسربة *leaking* من الأجسام الداخلية، التي تدخل إلى سيتوبلازم الخلية المبتلعة. ويؤدي هذا إلى ارتباط الببتيدات المشتقة من الميكروب مع جزيئات قسم ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، إلى تنشيط الخلايا الليمفاوية-ت سي دي ٨⁺ ($CD8^+$). ولاستطيع هذه الخلايا الليمفاوية أن تحلل خلاياها الهدف فقط، ولكن قد بينت أيضا أنها تنتج إنترفيرون جاما والليمفوكاينات الأخرى.

وتعد القصة أكثر تعقيدا بالتوصل إلى أن خلايا-ت سي دي ٤⁺ تمتلك أيضا خواص محللة للخلايا *cytolytic*. وقد وجد في الإصابات المايكوبكتيرية لدى الإنسان، أن أغلب النشاط المحلل خلويًا *cytolytic activity*، إنما يعود إلى خلايا -ت سي دي ٤⁺ وليس إلى خلايا -ت سي دي ٨⁺.

وقد وصف النشاط المحلل الخلوي لخلايا -ت على أنه سلاح ذو حدين *double-edged sword*، فعلى حين أن تحلل الخلية الهدف، يمكن أن ينتج عنه تحرر ممرض ميكروبي من داخل الخلية، ولذا فإن الممرض يصبح عرضة للابتلاع الخلوي والتدمير. إلا أنه يمكن أيضا حدوث الضرر للخلية الهدف، مثلما يحدث للخلية الكبدية *hepatocyte* المحتوية داخل خلويًا على ليستيريا، أو خلية شوان *Schwann* المحتوية على عصبونات الجذام، وما يلحق ذلك من عطب للكبد والعصب على الترتيب.

ومن الخلايا الأخرى التي تؤدي دورا في المناعة الخلوية ضد الممرضات الداخل خلوية هي الخلايا القاتلة طبيعيا *natural killer* وتحت مجموعة من خلايا -ت التي تمتلك شكلا مختلفا من مستقبل خلايا -ت (مستقبلات خلايا -ت من نوع جاما - دلنا ٧٨) (انظر ص ٧٨). وهذه الخلايا عبارة عن عشيرة قليلة نسيما من حيز خلية -ت (أقل من ٥ ٪) ولكنها تتوسع بدرجة ملحوظة عن طريق الاتصال مع أنتيجينات المايكوبكتيريا وبعض سلالات المكورات السبحية. وستافيلوكوكساي. ومثل أغلبية



شكل رقم (٨, ٥). البكتيريا المبتلعة داخل خلايا endocytose تحدث (١) بأخذها إلى الجسم الداخلي endosome التي بعد ذلك (ب) تندمج مع الجسم للحلل lysosome لتكون جسما مبتلعا محلا phagolysosome. وتتكسر البكتيريا داخل هذا الحيز وتدخل الببتيدات (٣) مسار تقديم قسم ٢- من معقد التوافق النسيجي الأعظم (ح) وفي بعض الحالات (مثل إصابات لستيريا) تهرب البكتيريا من الجسم المبتلع للحلل وتنمو في السيتوبلازم. ويمكن أن تتكسر البروتينات المشتقة من هذه الكائنات (د) بواسطة جسم يحتوى على إنزيمات محللة بروتين proteosome وتنتج الببتيدات (١) وتدخل مسار تقديم قسم ١- من معقد التوافق النسيجي الأعظم (هـ) ويمكن أن تساعد خلايا - ت سي دي ٤ التي تعرف إلى معقد قسم ٢- من معقد التوافق النسيجي الأعظم الببتيد في بدء الاستجابة المناعية وتنتج الليمفوكاينات، التي تنشط اللاقمة الكبيرة المصابة. وتعرف خلايا - ت سي دي ٨ إلى معقد قسم ١- من معقد التوافق النسيجي الأعظم/ الببتيد مؤدية إلى استجابة تسمم خلوي cytotoxic، أي موت الخلية وإطلاق الليمفوكاين.

عشائر خلايا - ت (التي لها مستقبلات خلايا - ت من نوع ألفا- بيتا $\alpha\beta$) فإن خلايا - ت جاما - دلثا تكون محللة للخلايا cytolytic وتنتج الإنترليكونات interleukins .
ويعد أيضا تنشيط اللاقمات الكبيرة نتيجة للإصابة بمرض بكتيري معين فعال ضد بكتيريا أخرى ، تكون قد أخذت بواسطة اللاقمات الكبيرة . فمثلا ، تعطى إصابة الفأر بالميكوبكتيريا مقاومة ضد الإصابة بليستيريا ، في جرعات من ليستيريا يمكنها أن تكون عادة قاتلة .

وتتباين سلالات الفئران النقية داخلية التزاوج inbred في استعدادها للإصابة بالعوامل المعدية . ويبدو أن هذا يرجع إلى تحسين قدرة اللاقمات الكبيرة من السلالات المقاومة ، كي تستحث الخلايا الليمفاوية ، ربما نتيجة للزيادة في التعبير عن قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم على سطح اللاقمة الكبيرة .

إن ارتفاع نسبة حدوث مرض السل tuberculosis والصعوبة البالغة في علاجه لدى السود مقارنة بالعشائر من البيض (انظر ص ٢٤) تتوازي بشدة مع نظام جين بي سي جي المحكوم عند الفأر mouse Bcg gene-regulated في أنه يوجد نقص في قدرة اللاقمات الكبيرة على قتل عصويات السل الداخل خلوية لدى الأفراد السود . ولأن لم يوجد المناظر البشري لجين بي سي جي في الفأر . وعند الفأر يتحكم موقع جين بي سي جي في كل من نمو البكتيريا ونشاط اللاقمة الكبيرة المبيد للبكتيريا ، على الرغم من أن منتج الجين لم يتم عزله بعد .

وحتى عندما تفشل اللاقمات الكبيرة في إزالة البكتيريا ، فإنها تتراكم في موقع الإصابة مكونة ورما حبيبيا granuloma ونسيجا ليفيا ، وبذا تعزل الممرض وتمنع انتشار الإصابة .

وأنشطة اللاقمات الكبيرة في دفاعات العائل ، موضحة في الشكل رقم (١٣ ، ٤) وآليات المراوغة evasion ملخصة في الجدول رقم (١٠ ، ٥) .

جدول رقم (١٠، ٥). الممرضات الداخلة خلوية وآليات المراوغة

Intracellular pathogens and evasion mechanisms

المرمضات	آليات المراوغة
البكتيريا	
مايكوبلاكتيريا توبريكولوزيس <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	تمنع اندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
مايكوبلاكتيريا ليبري <i>M. leprae</i>	تهرب من الجسم المبتلع إلى السيتوبلازم وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
ليستيريا مونوسيتوجينز <i>Listeria monocytogenes</i>	تنتج ليستيروليسين وتهرب من الجسم المبتلع إلى السيتوبلازم .
ليجيونيللا نيموفيليا <i>Legionella pneumophila</i>	تمنع اندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل وتثبط تخميض الجسم المبتلع وتتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل .
الفطريات	
هستوبلازما كابسولاتام <i>Histoplasma capsulatum</i>	تتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل وتأثيرات الإنزيمات المحللة الهادمة .
الأوليات	
ليشمانيا <i>Leishmania</i>	تتداخل مع المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل واندماج الجسم المبتلع - الجسم المحلل .
توكسوبلازما <i>Toxoplasma</i>	

المناعة في الإصابة الفيروسية Immunity in Virus Infections

المقدمة Introduction

مثل البكتيريا، فقد طورت الفيروسات العديد من الآليات، لاستغلال exploiting نواحي الضعف في الجهاز المناعي للعائل وتجنب، في بعض الأوقات، التدمير subverting الكامل للآليات المناعية . ومثل هذه الاستراتيجيات تعطي الفيروس وقتا

لتأسيس نفسه في أنسجة العائل، كما هو ممثل بفترات التحصين المطولة لبعض الإصابات الفيروسية، مثل السعار rabies والالتهاب الكبدي ب hepatitis B. وبعض الفيروسات ناجحة جدا في تجنب الدفاعات، بحيث إنها تقاوم العائل إلى مالانهاية. غالبا في شكل كامن latent غير منتج للمرض.

وأحد أغلب أهم الاستراتيجيات المتكشفة بواسطة الفيروسات، هي أن تصاب خلايا الجهاز المناعي نفسها (الجدول رقم ١١، ٥). وغالبا يكون تأثير ذلك، هو عدم تمكين الخلية التي تمت إصابتها من أداء الوظائف الطبيعية. وتصيب العديد من الفيروسات البشرية الشائعة خلايا الجهاز المناعي شاملة الحصبة الألمانية rubella والغدة النكفية mumps والحصبة measles وبعض فيروسات أدنو adenoviruses، وأغلب فيروسات القوباء herpes viruses والفيروسات العكسية retroviruses وفي بعض الأحيان فيروس التهاب الكبدي - ب. وتكون عواقب هذا النوع من الإصابة في بعض الأحيان اختزالا مؤقتا في المناعة لكل من الفيروس المعدلي والكائنات الدقيقة الأخرى شاملة البكتيريا والفطريات. وتحدث غالبا الإصابات البكتيرية عقب إصابات فيروسية لهذا السبب. إن الإحباط الدائم للمناعة يعد عاقبة خطيرة، تؤدي للاستعداد للإصابة بتلك الفطريات والأوليات والبكتيريا والفيروسات غير الضارة.

جدول رقم (١١، ٥). أمثلة للتأثيرات المدمرة subvertive للفيروسات على الوظيفة المناعية

الفيروس	الخلايا المتأثرة	التأثيرات
HIV (الأيذز) إتش. أي. في	الخلايا الليمفاوية - ت، الخلايا الليمفاوية - ب، وحيدات الخلية/ اللاقعات الكبيرة، microglial brain cells	الإمراضية الخلوية cytopathogenicity فقدان خلايا CD4* (يوجد عليها مستقبل للفيروس) استنزاف وعطب وظائف الخلايا المصابة استحثاث سايتوكاينات cytokines التي من شأنها أن تنشط التعبير عن فيروس الأيذز
HIV. فيروس لاكتيك ديهيدروجينيز للفئران lactic dehydrogenase virus (LDV) of mice	اللاقعات الكبيرة التي تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعدن التوافق النسيجي الأعظم	استنزاف خلايا قسم - ٢ لمعدن التوافق النسيجي الأعظم الموجبة (+ve) مع تنشيط وظيفة تقديم أنتيجين لللاقعات الكبيرة.

وفيروسات الرشح rhino viruses التي تتحطم بسرعة، إذا أخذت بواسطة اللاقمات الكبيرة. ويمكن للفيروسات التي تتمكن من البقاء داخل خلايا طويلة العمر، مثل اللاقمات الكبيرة، وأن تنتشر في الأنسجة. وتهرب الإصابات الفيروسية الكامنة latent مثل القوباء البسيط herpes simplex أو قاريسيللا - زoster varicella-zoster من انتباه الجهاز المناعي، وذلك بواسطة التعبير إما عن لاشيء، أو عن كميات محدودة فقط من الأنتيجين على سطح الخلايا، التي تصيها. والفيروسات التي تتحرك من خلية إلى خلية، دون أن تدخل السائل الخارج خلوي مثل فيروس الدمج الخلوي التنفسي respiratory syncytial virus تهرب من تأثيرات الجسم المضاد.

وأحدث مثال على التداخل الفيروسي مع وظائف خلايا الجهاز المناعي، إنما هو الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري إنتس. أي. في human immunodeficiency virus (HIV). وقد تقدمت المعرفة، نتيجة للدراسات التي أجريت استجابة لظهور هذا المرض الخطير جدا، إلى درجة كبيرة، فيما يتعلق بآليات وعواقب الإصابة بهذا الفيروس ويعد من الفيروسات الأخرى. وقد تم تصنيف categorized عواقب الإصابة الفيروسية لخلايا الجهاز المناعي إلى:

١ - إصابات تسبب نقصا مناعيا مؤقتا للأنتيجينات غير ذات القرابة (وفي بعض الأحيان لأنتيجينات الفيروس المسبب للإصابة، كما شوهد في الإصابات بفيروس ريو reovirus للفأر والقوباء البسيط والإنفلونزا). ومن المعروف جيدا بأن المرضى الذين عانوا من إصابات الفيروس، مثل الإنفلونزا والحصبة الألمانية والحصبة وفيروس مضخم الخلايا، إنما يكونون عرضة للإصابات البكتيرية وغيرها. وقد يرتبط هذا في بعض الأحيان بتخليق محبط depressed للجلوبولين المناعي، بواسطة الخلايا الليمفاوية وبالتداخل interference مع وظائف الابتلاع الخلوي الضد ميكروبي.

٢ - إحباط دائم للمناعة للأنتيجينات غير ذات القرابة (وأحيانا لأنتيجينات الفيروس المعدني). وتعتبر متلازمة عوز (عرض نقص) المناعة المكتسبة acquired immunodeficiency syndrome مثالا على مثل هذا التأثير، حيث يصبح المريض عرضة للإصابة بالأوليات والبكتيريا والفطريات التي لا تسبب ضررا أصلا.

الآليات الفعالة في الإصابات الفيروسية

Effector Mechanisms in Viral Infections

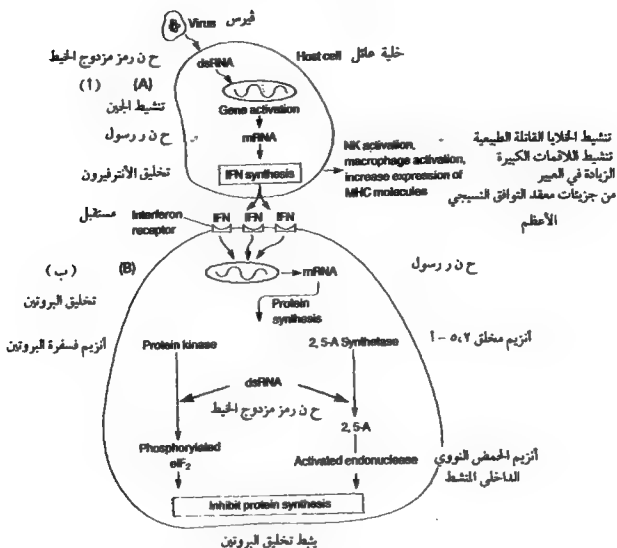
إما أن تكون الاستجابة المناعية للإصابة الفيروسية تحت إكلينيكية، أو إكلينيكية اعتماداً على العديد من الآليات، التي تشمل كلا من المناعة السائلة والوسيطه بالخلايا. وآلية دفاعية مهمة تلك هي إنتاج الإنترفيرونات، التي تمتلك وظيفتين أساسيتين: (١) تثبيط التكاثر الفيروسي، (٢) وتنشيط آليات دفاع العائل.

الإنترفيرونات (المشاهلات) Interferons

لقد عرف مصطلح إنترفيرون، وقت اكتشافه في عام ١٩٥٧ بأنه عامل ينتج بواسطة الخلايا استجابة لإصابة فيروسية، والذي يحمي خلايا أخرى من نفس النوع من المهاجمة بمدى واسع من الفيروسات. وإنه من الواضح الآن أن هذا النشاط يكون وسيطاً، بعدد من عائلة كبيرة من البروتينات التنظيمية regulatory proteins. ولدى الإنسان، كما هو لدى عدد آخر من الأنواع، يوجد نوعان من الإنترفيرونات (INF). فيتكون نوع -١، من إنترفيرون ألفا (INF- α) وإنترفيرون بيتا (INF- β)، واللذان يحتاجان في خلايا وحيدة النواة mononuclear cells في الدم السطحي وفي الخلايا الليفية fibroblasts على الترتيب. أما نوع -٢، أو ما يسمى جاما إنترفيرون (INF- γ)، فهو عبارة عن ليمفوكاين ينتج استجابة لإشارة أنتيجينية نوعية. ويوجد جين واحد فقط لإنترفيرون بيتا وواحد لإنترفيرون جاما ولكن يوجد على الأقل ٢٣ جيناً مختلفاً لإنترفيرون ألفا تشفر coding ١٥٠ بروتيناً وظيفياً. وكل جينات إنترفيرون ألفا ذات قرابة وثيقة ومتكتلة على كروموزوم ٩، قريباً من جين إنترفيرون بيتا؛ على حين يوجد إنترفيرون جاما على كروموزوم ١٢. ويقع إنتاج الإنترفيرونات تحت تحكم استثنائي صارم strict inductional control. وتنتج إنترفيرونات نوع ١ استجابة لوجود فيروس أو بكتيريا معينة داخل خلوية. وقد يكون حن مزدوج الخيط double-stranded RNA مستحثاً مهماً. ويتج أساساً إنترفيرون جاما، الذي له دور كبير جداً في التحكم في الاستجابات المناعية، من الخلايا الليمفاوية المنشطة بالأنتيجين.

ولتبذل هذه الجزيئات تأثيراتها الأحيائية، فإنها لا بد وأن تتفاعل مع مستقبلات سطح الخلية. ويشارك كل من إنترفرون ألفا وإنترفرون بيتا مستقبلا مشتركا، على حين يرتبط إنترفرون جاما بمستقبله النوعي الخاص. وتعمل الأنترفيرونات، بعد الارتباط بمستقبل سطح الخلية، بالاستحثاث السريع والمؤقت transiently أو برفع تنظيم up-regulating بعض الجينات الخلوية، أو بخفض تنظيم down-regulating الأخرى. ويكون التأثير الكلي هو تثبيط التكاثر الفيروسي، وتنشيط آليات دفاع العائل.

ويكون النشاط ضد الفيروسي antiviral وسيطا عن طريق الإنترفرون المتحرر من الخلية المصابة فيروسا وارتباطه بخلية مجاورة واستحثاث تخليق البروتينات المضد فيروسية antiviral proteins (الشكل رقم ٩، ٥). وتعد الإنترفرونات شديدة القوة في هذه الوظيفة، تعمل على تركيزات حتى واحد فيميتوغياري femtomolar (10^{-10}). ويمكنها أن تثبط أطوارا عديدة من دورة حياة الفيروس - كالاتصال attachment والتغشير uncoating، والنسخ transcription الفيروسي المبكر والترجمة translation الفيروسية وتخليق البروتين والتبرعم budding. ويمكن اكتشاف بروتينات جديدة عديدة في الخلايا المعرضة للإنترفرون، ولكن اقترحت الأدوار العظمى للإنزيم يشبطان تخليق البروتين: ٢', ٥'- إنزيم مخلق أوليجو أدينيلات (2',5'-A synthetase) (2',5'-oligoadenylate synthetase) وإنزيم مفسر البروتين protein kinase. ويعتمد نشاط كل من هذين الإنزيمين على ح ن ر مزدوج الخيط الذي يكون مزودا بالوسيطات intermediates الفيروسية في الخلية. ويعد إنزيم فسفرة البروتين مسؤولا عن فسفرة الهستونات histones وعامل بدء تخليق البروتين protein synthesis initiation factor (eIF2) ويؤدي هذا إلى تثبيط تخليق البروتين داخل الخلايا المستحثة بالإنترفرون بسبب تثبيط تجميع assembly الريبوزومات ribosomes. ويستحث بقوة إنزيم مخلق ٢', ٥'- أ في خلايا الإنسان بكل أنواع الإنترفرون الثلاثة ويكون ٢', ٥'- أوليجونيوكليو تيدات مربوطة بالأدينوسين 2',5'- linked oligonucleotide من أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) adenosine triphosphate. وتنشط الأوليجونيوكليو تيدات هذه إنزيم الحمض النووي الداخلي endonuclease التي تكسر كلا من ح ن ر الرسول والريبوزومي مع حدوث تثبيط لتخليق البروتين. وإن ضرورة وجود ح ن ر مزدوج الخيط، من أجل التعبير الكامل عن هذه التأثيرات،



شكل رقم (٩, ٥). آليات مقترحة (أ) استحثاث تخليق الإنترفيرون و (ب) إنتاج مقاومة للإصابة بالفيروس. وتستحث خلية (أ) لإنتاج إنترفيرون (INF) بوجود ح ن مزدوج الخيط (ds RNA) (ب) ويتحرر الإنترفيرون (ألفا أو بيتا اعتمادا على نوع الخلية) ويرتبط بالمستقبلات على خلايا أخرى. ويمكن أن يسبب هذا التفاعل تنشيط الوظائف الفعالة للعائل وتستحث حالة تضاد فيروسي antiviral state في الخلايا المجاورة (ب). ح ن رسول = mRNA، ٥، ٢-أولييجو أدينيلات = 2',5'- oligoadenylate.

يمكن أن يحمي safeguard الخلايا غير المصابة من التأثيرات المضارة لهذه الإنزيمات. وبعض تأثيرات الإنترفيرون تكون نوعية للفيروس. إذ أن بروتين إم اكس Mx المستحث عند الفئران بواسطة إنترفيرون ألفا/ بيتا (INF - α/β) يكون نوعيا مسؤولا عن المقاومة ضد الإصابة بشيروس الإنفلونزا. ويوجد بروتين ذو علاقة في الخلايا

البشرية ومن المحتمل أن بعض البروتينات الأخرى المستحثة بالإنترفيرون، يمكنها أن تعطي مقاومة لأنواع فيروسية نوعية. وترتبط مقاومة الخلايا المعاملة بالإنترفيرون جاما (γ -INF) للطفيل توكسوبلازما جونيدياي *Toxoplasma gondii* بالإنزيم إندول أمين داي أكسجيناز indolamine dioxygenase الذي يقوم بهدم catabolizes الحمض الأميني الأساسي تربوفان tryptophan. ومع ذلك، فإن للإنترفيرونات تأثيرات في نمو خلية العائل وتمايزها. وتعد الإنترفيرونات، وخاصة إنترفيرون ألفا (α -INF) وإنترفيرون بيتا (β -INF) مثبطات قوية لنمو الخلية العادية والخلية السرطانية malignant. وقد أوضحت عدد من المحاولات الإكلينيكية أن إنترفيرون ألفا يكون نشيطا ضد بعض السرطانات البشرية، خاصة ذات الأصل في الخلايا الدموية haemopoietic origin.

وللإنترفيرونات القدرة على تحويل modify الاستجابات المناعية بما يلي: (١) تبديل altering تعبير جزيئات سطح الخلية، (٢) تبديل إنتاج وإفراز البروتينات الخلوية و (٣) تحسين أو تثبيط وظائف الخلية الفعالة. وواحد من الطرق الرئيسية التي بها يتحكم الإنترفيرون في الاستجابة المناعية، يكون باستحثاث أو تحسين الجزيئات المشفرة بواسطة معقد التوافق النسيجي الأعظم. فيرتفع تنظيم up-regulated جينات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بكل أنواع الإنترفيرون، وكذلك الحال بالنسبة للمايكروجلوبولين بيتا ٢ (β_2 -microglobulin). ويقوم إنترفيرون جاما باستحثاث وزيادة التعبير عن أنتيجينات قسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وبالإضافة إلى أن الإنترفيرونات يمكنها أن تستحث، أو تحسن التعبير عن مستقبلات سطح الخلايا، مثل مستقبلات القطعة المتبلورة Fc ومستقبلات لعدد من السايטوكاينات. وسوف تزيد هذه الأنشطة من كفاءة التعرف إلى الأنتيجين وتؤدي إلى مزيد من الاستجابة المناعية الفعالة.

وقد اتضح أيضا أن الإنترفيرونات تكون متورطة في التحكم في استجابات خلية - ب. فعندما تضاف في المعمل in vitro أو في الكائن الحي in vivo فإنها يمكن أن تثبط، أو تحسن استجابات الجسم المضاد الابتدائية، أو الثانوية اعتمادا على الجرعة ووقت الإضافة. ويبدو أن التأثيرات التنظيمية تكون على خلايا - ب ذاتها، وذلك عن طريق زيادة تقديم الأنتيجين، ومن خلال تأثيرها في خلايا - ت التنظيمية.

ويعمل عدد من الخلايا المناعية الفعالة على قتل خلايا الهدف المصابة . وتستحث السمية الخلوية cytotoxicity للاقمات الكبيرة ، والخلايا البيضاء المتعادلة وخلايا - ت والخلايا القاتلة طبيعيا (NK) ، بواسطة الإنترفيرونات . ويكون لإنترفيرون جاما المنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت القدرة على تنشيط الاقمات الكبيرة ، كي تقتل البكتيريا الداخلة خلوية . ولهذا الليمفوكاين كل الأنشطة الخاصة بالمركب الذي تعودنا على معرفته بعامل تنشيط الاقمة الكبيرة macrophage activating factor (MAF) . وللخلايا القاتلة طبيعيا N.K القدرة على تدمير مدى من الخلايا الشقيقة syngeneic والمتبانية allogeneic التي من حيوانات مختلفة xenogeneic في غمط غير محدد unrestricted بمقد التوافق النسيجي الأعظم (انظر أدناه) . ويتولد عن التفاعل بين الخلايا القاتلة طبيعيا ، وهدفها تحرير إنترفيرون ألفا وإنترفيرون جاما . وتزيد كل أنواع الإنترفيرون الثلاثة من نشاط الخلية القاتلة طبيعيا في المعمل ، ولدى الكائن الحي ليس فقط باستدعاء recruiting سابقة الخلايا الطبيعية pre-NK لتصبح محللة نشطة ، ولكن أيضا بزيادة مجال spectrum الخلايا المتحللة . وليس واضحا الآليات التي تجعل بها الإنترفيرونات الخلايا سامة للخلايا ، ولكن ما يدعوا للاهتمام أن تستطيع الإنترفيرونات استحثاث الساييتوكاينات ، مثل عامل تقرح الورم tumor necrosis factor (TNF) .

عامل تقرح الورم Tumor necrosis factor

قد سجل عنه بأن له عدة أنشطة ضد فيروسية antiviral شبيهة بإنترفيرون جاما ، لكنها تعمل من خلال مسار مختلف . ومع ذلك ، فإذا ما أضيف كل من عامل تقرح الورم وإنترفيرون جاما معا عندئذ يرى تأثير متآزر synergistic . وإذا ما أضيف عامل تقرح الورم إلى الخلايا بعد الإصابة الفيروسية ، فإنه قد يؤدي إلى تدميرها ، حتى ولو كانت الخلايا مقاومة بطبيعتها لعامل تقرح الورم . وهذا التأثير يكون أيضا متآزرا مع إنترفيرون جاما . وقد اتضح أن بعض الفيروسات ، يمكنها أن تطلق تحرر trigger the release عامل تقرح الورم من الخلايا وحيدة النواة mononuclear وأنه يبدو من المرجح على أن هذا الساييتوكاين عبارة عن استجابة مهمة للعائل ضد الإصابات الفيروسية . وتعد أيضا تفاعلات وسيطة معينة بالخلية جزءا من الدفاعات الطبيعية ضد

الإصابات الفيروسية . ففي القتل الطبيعي ، فإن التراكيب التي يتعرف إليها بواسطة الخلايا الفعالة ، التي تسمى الخلايا القاتلة طبيعية ، غير معروفة ، لكن التغيرات في مستوى التعبير عن عدد من مركبات السطح على الخلايا المصابة ، قد يكون مهماً . وواحد من أكثر المرشحين ترجيحاً ، هو مستقبل ترانسفيرين transferrin . إن تكوين ارتباط (معشوق) conjugate وثيق بين الخلية القاتلة طبيعية ، والهدف يستحث الخلية الفاعلة على إنتاج مركبات سامة ، من شأنها أن تؤدي لموت الخلية المصابة . وقد استخدمت الأجسام المضادة ، التي تتعرف إلى الخلية الفاعلة لتستنزف deplete هذه الخلايا من الفئران . كما وجد بأن هذه الفئران المعاملة تكون أكثر عرضة لفيروس مضخم الخلايا عند القوارض murine cytomegalovirus عن الفئران العادية . وبناء عليه ، فإن القتل الطبيعي ، قد يكون خط الدفاع الأول ضد الهجوم الفيروسي ، قبل أن تتولد الاستجابة المناعية المكتسبة . ويزداد القتل الطبيعي بالإنتروفيرونات ، بزيادة كل من عدد الخلايا الفعالة وقدرتها القاتلة ، وبناء عليه ، فإن آليتي الدفاع الطبيعي هاتين يبدو أنهما تعملان معاً ، لحماية العائل من الإصابات الفيروسية .

Antibody - mediated immunity المناعة الوسيطة بالجسم المضاد

تكون الإصابات الفيروسية ، وبخاصة تلك التي تسببها الفيروسات المعوية enteroviruses ، متكررة وقاسية ، عندما تكون المناعة السائلة humoral معطوبة impaired كما في حالات النقص المناعي الموروث inherited immunodeficiency . ففي نوع براتون Bruton type للنقائص (انظر ص ٢٧٧) قد يتكشف مرض شلل الأطفال poliomyelitis بعد التطعيم . وقد يشاهد أيضاً التهاب السحائي المخي meningoencephalitis المسبب عن فيروس إكو echovirus وفيروس كوكسكي coxsackie . وقد بين إعطاء العقاقير المثبطة مناعياً immunosuppressive ، في العديد من التجارب التي أجريت على الفأر ، أن الجسم المضاد يكون أساساً للشفاء من عدد من الإصابات الفيروسية ، شاملة فيروسات الإنفلونزا وكوكسكي . ويبدو أن الجسم المضاد يعمل من خلال التحسيس opsonization المتبوع بالابتلاع باللاقمات الكبيرة ، أو بواسطة معادلة الفيروسات بالملزقات الدموية haemagglutinins .

ويبدو في العديد من المواقف أن للفيروسات القدرة على الهروب، من هذه الآليات الواقية للعائل وتظل معدية، حتى عندما تتعقد complexed مع الجسم المضاد. وتصبح بعض الفيروسات كامنة latent، مثل مجموعة القوباء، وأنها تعاود نشاطها reactivated بالرغم من وجود الجسم المضاد الدوار، وتمر من خلية إلى خلية دون أن تدخل مجرى الدم. ومن آليات الهروب الأخرى، مثلما هو مع فيروس الإنفلونزا، وقد تمت مناقشتها أدناه. ويمكن أن يأخذ المكمل دوراً في معادلة الفيروسات بتحسين دقائق الفيروس، أو بتحليل الفيروسات المغلفة مباشرة. وتمتلك الفيروسات العكسية retroviruses بروتينا، يمكنه أن يعمل كمستقبل لـ CIq، وأنه قد وجدت فيروسات أخرى تنشط مسار المكمل البديل.

حماية مجرى الدم أو الحماية السطحية Bloodstream or surface protection

تعتمد كفاءة الجسم المضاد في الإصابات الفيروسية بدرجة كبيرة، على ما إذا كان الفيروس يمر خلال مجرى الدم، من أجل أن يصل إلى العضو الهدف target organ. ومن الأمثلة المعروفة جيداً لفيروس يتبع مثل هذا الطريق، هو فيروس شلل الأطفال polio virus، فهو يعبر الجدار المعوي، ويدخل مجرى الدم، ثم يمر إلى الحبل الشوكي spinal cord والمخ حيث يتكاثر. ويمكن لكمية صغيرة من الجسم المضاد في الدم من أن تعادل neutralize الفيروس، قبل أن يصل إلى هدفه من الخلايا في الجهاز العصبي المركزي. ويسلك عدد من الفيروسات بنفس الطريقة، وتمر خلال مجرى الدم في طريقها إلى أهدافها من الأعضاء، وكأمثلة على ذلك فيروسات الحصبة measles والغدة النكفية mumps والحصبة الألمانية rubella والجديري المائي (الكاذب) chickenpox. ويتميز المرض الذي تسببه هذه الفيروسات بفترة حضانة مطولة prolonged.

وبالمقارنة، في مجموعة أخرى من الأمراض الفيروسية، التي تتميز بفترة حضانة قصيرة short مثل الإنفلونزا والبرد العادي common cold، فإن هذه الفيروسات لا تمر خلال مجرى الدم، حيث يكون العضو الهدف لها هو مكان دخولها إلى الجسم، وهي الأغشية المخاطية التنفسية. وفي هذا النوع من الإصابة، وحتى وجود مستوى عال من الجسم المضاد، سوف يكون غير فعال نسبياً ضد هذه الفيروسات مقارنة بتأثيرها في

الفيروسات المنقولة بالدم blood - borne . ولأجل أن يعمل هذا الجسم المضاد على مثل هذه الفيروسات التنفسية، فيجب أن يمر خلال الأغشية المخاطية إلى الإفرازات التنفسية . وقد بين فحص محتوى الجسم المضاد في الإفراز المخاطي، على أنه على النقيض مما هو في الدم، يوجد قليل جدا من الجسم المضاد IgG ولا يوجد غالبا IgM وأنه هكذا يبدو أن الأغشية المخاطية، لا تبدو منفذة تماما للأجسام المضادة من هذه الأقسام . ومع ذلك، فلقد وجد بأن الجلوبيولين المناعي السائد في هذه الإفرازات هو IgA المصنع في خلايا البلازما في الصفيحة الأصلية lamina propria للأغشية المخاطية . وقد تم بيان أن IgA الموجود في الإفرازات المخاطية يعد مسؤولا عن معظم النشاط المعادل ضد فيروسات البرد العادي . وأحد الاستنتاجات التي يمكن التوصل إليها، ذلك هو طرق التحصين immunization التقليدية conventional المصممة لإنتاج مستوى عال من الجسم المضاد في الدم، إذ ليس من المرجح بأنها تكون فعالة ضد الفيروسات، التي تهاجم الأغشية المخاطية، وأن بعض الجهود موجهة لتطوير طرق لاستحثاث إنتاج الجسم المضاد الموضعي من نوع IgA في الأغشية المخاطية ذاتها (انظر ص ٢٨٠) . وكمثال على هذه هو إعطاء فيروس الإنفلونزا الحي المضعف live attenuated عن طريق الأنف intranasal administration الذي تم استخدامه على نطاق واسع في الولايات المتحدة والاتحاد السوفيتي (سابقاً) وهو متاح حالياً في بريطانيا .

إن أفضل طريقة لتحقيق حماية ضد المرض الفيروسي، هي باستخدام لقاح فيروس حي، ومن الواضح بأن الإصابات الطبيعية للبشر بفيروس الإنفلونزا تعطي حماية أكثر اكتمالا وأطول بقاء عما يعطيه التحصين vaccination . ويوجد دليل على أن الخلايا الليمفاوية - ت السامة للخلايا قد تكون في أهمية الجلوبيولينات المناعية في هذه الحماية . وينتج عن لقاحات الإنفلونزا المثبطة inactivated ولقاحات تحت الوحدة subunit إنتاج الجسم المضاد، ولكن بكفاءة أقل كثيرا في استحثاث الخلايا الليمفاوية - ت السامة للخلايا . وتعد الأجسام المضادة المعادلة المتولدة عن إصابة الإنفلونزا عالية النوعية للملزن الدموي haemagglutinin للفيروس المعدي . وعلى النقيض، يبدو أن الخلايا الليمفاوية - ت سامة الخلايا لا تفرق discriminate بين مختلف فيروسات إنفلونزا

أ. ولذا فمن أجل مناعة فعالة طويلة الأمد لخلايا - ت يبدو أن اللقاحات الحية أكثر تفضيلاً عن اللقاحات المثبطة.

ويبدو من المرجح بأن الدرجة العالية من المناعة المعطاة، بواسطة لقاح شلل الأطفال الحية المعطى بالفم، إنما تعود جزئياً للجسم المضاد المنتج موضعياً في المعى الذي يعادل الفيروس، حتى قبل أن يصل إلى مجرى الدم. وقد تم بيان وجود الجسم المضاد IgA ضد فيروس شلل الأطفال في البراز في سائل الاثنا عشري duodenal fluid وفي اللعاب. وقد وضح أن الأجسام المضادة الموجودة بالأنف بلعوم تباير persist لما لا يقل عن ٣٠ يوم، الأمر الذي يتطابق مع الحماية طويلة الأمد، التي يقدمها إعطاء اللقاح عن طريق الفم. وإن مما يحظى ببعض الأهمية أن مستويات IgA من الجسم المضاد ضد شلل الأطفال antipolio قد وجد بأنها أقل لدى الأطفال الذين تكون قد أزيلت لهم اللوز tonsils أو الغدد الأدينويدية adenoids. وأكثر من ذلك، فإن التطعيم الابتدائي لهؤلاء الأطفال ينتج مستويات أقل من هذه الأجسام المضادة، عما هو عليه لدى الأطفال الذين لم تزال لوزهم. ويمكن أن تكون الإصابات الفيروسية خطيرة بالذات، عندما تعطب المناعة السائلة. ففي نوع انتقاصات براتون Bruton type deficiencies (ص ٣٧٧) قد يتكشف مرض شلل الأطفال poliomyelitis بعد التحصين بالفيروس الحية، كما أن الالتهابات السحائية meningitis قد تتكشف بعد الإصابات بفيروس إيكو echovirus أو كوكساكسي coxsackie.

الانحراف الأنتيجيني Antigenic drift

في تلك الإصابات الفيروسية التي تحدث فيها اعتداءات متكررة، مثل الإنفلونزا والبرد العادي، تكون الإصابة الجديدة نتيجة لسلاسل مختلفة من الفيروس والتي تكون غير حساسة نسبياً للأجسام المضادة المستحثة بالإصابة السابقة بواسطة سلاسل أخرى. ويأتي الدليل على المناعة المثابرة persisting immunity لفيروس من الدراسات التي أجريت في جزر فارو Faroe islands حيث حدثت عدة وبائيات epidemics متتابعة من فيروس الحصبة، التي كانت تفصلها فترات من ٦٥ و ٣١ عاماً. فإن هؤلاء الذين لم تكن قد سبقت إصابتهم، هم الذين يظهر لديهم المرض.

وقد حدثت وبائيات الإنفلونزا على فترات من ٢ - ٣ سنوات على مدى الـ ٤٠ سنة الأخيرة، كما قد مالت الانفجارات الوبائية outbreaks لتتبدل مع وبائيات نوع أ. ويعد نوع الفيروس مسؤولاً عن الوبائيات العالمية pandemics لإصابات الإنفلونزا. أما نوع إنفلونزا جفنندرا، إن كان على الإطلاق، أن يسبب وبائيات، ولم يسجل وجود متباينات variants منذ أن عزلت لأول مرة في عام ١٩٥٠. إن الأنتيجين الفيروسي الرئيسي الذي يعد مسؤولاً عن استحثاث المناعة هو الملزن الدموي haemagglutinin (HA) ويسمى أحياناً بالأنتيجين الفيروسي "٧" ويعتقد بأن موضعه على الأشواك spikes الممتدة projecting من الغلاف الفيروسي. ولفيروس الإنفلونزا نوعي أ و ب أنتيجينات من الملزن الدموي مختلفة، وأنه بين هذه النوعية يوجد عدد من العائلات المحددة، التي تختلف فيها أنتيجينات الملزن الدموي (HA) بشدة واحدة عن الأخرى. وتكون الاختلافات الأنتيجينية بين أنتيجينات الملزن الدموي الأساس، لتقسيم الفيروسات إلى عائلات من نفس النوع. ففي إصابة نوع أ، تكون العائلات هي أ، أصفر، هـ، قد ظهرت متتابعة وأنه في كل دورة قد سادت التاريخ الوبائي للإنفلونزا، فترة ما بين ١ - ١٥ سنة وبعدها أزيحت displaced بالمتباينات الأنتيجينية الأخيرة. ويعتقد بأن انحراف الأنتيجين هذا من عائلة فيروس أخرى، يعد واحداً من الطفرات المتقدمة progressive mutations، وبأن المناعة ضد السلالات الجديدة تصبح مهمة obsolete بمجرد أن تكون قد ظهرت متباينات أنتيجينية متقدمة. وتكون عاقبة الانحراف الأنتيجيني هو ألا تتفاعل السلالات الجديدة جيداً مع الأمصال المضادة antisera للسلالات القديمة. ومن المحتمل أن يكون الانحراف الأنتيجيني نتيجة لضغوط انتخائية selective pressures جاء بها الجسم المضاد الذي فضل بزوغ طفرات، تعبر عن أنتيجينات سطحية مختلفة بدرجة كافية، بحيث تكون غير قادرة على الارتباط مع الجسم المضاد الموجود.

ويتشكل خطر من أن الطفرات المسؤولة عن انحراف الأنتيجين قد تظهر وتسود نتيجة للاستخدام الواسع النطاق، لعمليات التطعيم الموجهة ضد السلالات المسؤولة عن الوبائيات. وفي مثل هذا الموقف، فإن هذه الطفرات غير الحساسة لا بد وأن تكون قد انتخبت من عشيرة فيروسية، وذلك لتحل مكان السلالة التي كانت سائدة سابقة.

ولا تقتصر ظاهرة انحراف أنتيجين على فيروس الإنفلونزا، ولكن الجدل الذي استعرض أعلاه ليس لتشريع التطعيم لكافة الدول كوسيلة لحماية الماشية من فيروس الحمى القلاعية foot and mouth disease . وتعترض نفس هذه الصعوبات طريق تطوير لقاحات للبرد العادي، وكذلك لقاحات ضد فيروس الأيدز (إتش آي في HIV) . وقد يتطفر الأخير بمعدل خمس مرات أسرع من فيروس الإنفلونزا . ومن المعروف أن الفيروسات التي مورثاتها من ح ر لها القدرة على التطفر كثيرا بصفة خاصة . وأنه من المرجح أيضا بأن الفيروسات التي تبدلت altered تتابعات نيوكليوتيدات nucleotide sequences إنما تظهر أثناء مرحلة الإصابة . ويمكن للعزلات من نفس الفيروس من نفس المريض، أن تبين على أنها متميزة distinguishable .

ويشمل الانحراف أنتيجيني antigenic shift تباينات أنتيجينية عظمى وواضح هذا في الإنفلونزا نوع أ . وقد حدثت التغيرات التي تم التعرف إليها ثلاث مرات في أنتيجين ملزن الدم ومرتين في أنتيجين إنزيم نيورامينيداز neuraminidase . وقد وجد أن هذه التغيرات التي تحدث لفيروسات الإنفلونزا، تكون مسؤولة عن انتشار الوبائيات على مدى الـ ٧٠ عامًا الأخيرة .

المعقدات المناعية في الإصابات الفيروسية immune complexes in viral infections

يؤدي تكوين المعقدات المناعية بين أنتيجينات الميكروبية والأجسام المضادة إلى معادلة وتصفية (إزالة) clearance الممرضات بواسطة الابتلاع الخلوي . ويتم ذلك بواسطة تفاعل مستقبلات Fc على الخلية المتلعة مع مناطق Fc المعرضة من جزيء الجسم المضاد . وفي بعض الظروف، مثلما تتكون المعقدات في وفرة excess من أنتيجين (مثلما تكون مواقع أقل من Fc متاحة وأيضاً أن تكون صغيرة وذائبة)، أو في وجود وفرة من الجسم المضاد، الذي يكون أيضاً صغيراً وذائباً، عندئذ تكون التصفية أقل كفاءة، حيث قد تترسب المعقدات على الأغشية المرشحة filtering membranes (مثل مرشحات glomeruli الكلى، أو الأغشية العصبية choroid plexus في المخ) وفي مواقع الاضطراب turbulence والضغط العالي في التركيب الوعائي vasculature (مثل منطقة الأورطي aortic) . وفي مواقع أخرى قد تتكون المعقدات ذاتها على سطوح الخلايا،

بواسطة ارتباط الجسم المضاد بأنتيجينات سطح الخلية، التي قد تكون داخلية التولد endogenous، كما هو الحال في مرض المناعة الذاتية autoimmune (ص ٤٢٥)، وخارجي التولد exogenous والمشتق من كائن دقيق مثل الأنتيجينات الفيروسية المغروسة inserted في غشاء الخلية. وهذا سوف يؤدي إلى تأثيرات سامة للخلايا، نتيجة سمية الخلايا الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد (ADCC) antibody-dependent cell cytotoxicity (انظر ص ١٧٤). ولا تعتبر فقط المعقدات الكبيرة التي تتكون قريبا من التكافؤ equivalence (ص ٤٥٤) عن مناطق Fc من جزيئات الجسم المضاد، ولكنها أيضا تثبت المكمل وبذا تؤدي إلى أخذ فعال effective uptake وتصفية بواسطة الخلايا من نظام الخلايا المبتلعة وحيدة النواة mononuclear phagocyte مع خلايا كابفر Kupffer (اللاقمات كبيرة) للكبد التي تؤدي دورا سائدا.

وفي الأمراض المعدية نادرا ما يحدث تكوين معقدات موضعية، لكن يمكن للمعقدات الدوارة circulating أن ترسب على مواضع مختلفة، مثل مرشحات الكلية والطبقة المبطن للشرابين intima of arteries وأغشية المفاصل synovial membranes في المفاصل والأغشية العصبية choroid plexus. ويمكن أن يؤدي هذا إلى تحرير الوسائط الالتهابية inflammatory mediators الناتجة من تنشيط شلالات المكمل، وبالارتباط مع المعقدات مع مستقبلات Fc على الصفائح الدموية، والخلايا الحليمية ووحيدات الخلية والخلايا البيضاء المتعادلة. وتشتمل الإنزيمات المتحررة من النوعين الأخيرين للخلايا على إنزيم الاستيز elastase وكوللاجينيز collagenase وعلى الإنزيمات محللة البروتين المتعادلة مع تأثيرات مدمرة في النسيج الضام connective وتتنشيط نظام التخثر coagulation.

وفي الإصابات الفيروسية، تنتج غالبا المعقدات المناعية، التي يمكنها أن تؤدي إلى تعقيدات خطيرة في الإصابات، مثل إصابات الالتهاب الكبدي ب hepatitis B وفيروس الدنجي Dengue virus لدى البشر و الفئران في الإصابة المسببة للالتهاب السحائي للخلايا الليمفاوية lymphocytic choriomeningitis. وتعد أمراض الإصابة للأخير غير جيدة الفهم نسبيا (ص ٢٧٠) وبأنه يمكن التعرف إلى المعقدات المناعية لدى الفئران حديثة الولادة neonatal في الكلى والقلب والكبد والطحال، وفي الجهاز

العصبي المركزي لدى الفئران، التي حدثت فيها إصابة عبر المشيمة *transplacentally*. وتعارض إمرضية مثل هذه الإصابات التي تحدث للفئران حديثة الولادة، مع تلك التي تحدث لدى الفئران البالغة، حيث يعود الضرر فيها أساساً إلى سمية الخلايا الوسيطة بالخلية. ويختلف شكل المعقد المناعي الممرض في الفئران حديثة الولادة من سلالة لسلالة، وقد يكون مرتبطاً بكمية C1q (ص ٣٢) التي ترتبط بالمعقدات.

وفى إصابات البشر بغير ورم الالتهاب الكبدي - ب تنز (تطرح) *shed* الأنتيجينات السطحية في مجرى الدم، وتكون معقدات مع الجسم المضاد. ويمكن أن تؤدي المستويات المثيرة لأنتيجين الالتهاب الكبدي - ب إلى تكوين معقد مناعي يكون وسيطاً في الضرر مثل التعقد المتعدد للشرايين *polyarteritis nodosa* والتهابات مصافي الكلى *glomerulonephritis*. وفي الإصابات الحادة، يمكن أن يحدث التهابات الأوعية الدموية *vasculitis* وطفح *rash* والجلد والتهاب المفاصل المتعدد *polyarthritis* كأعراض منذرة *prodromal symptoms*. وعلى حين أن العطب (التلف) الكبدي الأعظم في المرض يكون وسيطاً بالخلية، إلا أن المعقدات المناعية توجد غالباً في الجيوب الكبدية *hepatic sinuses*. ولكن من المحتمل ألا تكون مسؤولة عن تلف الكبد. ويمكن أن تؤدي المعقدات الموجودة بأغشية المفاصل، وبمصاحبة استنزاف مكونات المكمل، في نسبة من الحالات (حتى الثلث)، إلى الانحسار الذاتي *self-limiting* لالتهاب المفاصل المتعدد، مشابهاً في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي *rheumatoid arthritis*. ويمكن أن تشارك المعقدات بطريقة أخرى في مثابة الإصابة بالالتهاب الكبدي الفيروسي - ب عن طريق قتل الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADCC) الذي يتوسط في قتل الخلايا المصابة بالفيروس. وتُمنع المعقدات باتصالها بمستقبل القطعة التبلورة الخلية المتعلقة، من التعرف إلى الجسم المضاد الموجود على سطح الخلايا المصابة بالفيروس.

وتعتبر حمى الدنجي النزف دموية *Dengue haemorrhagic fever* مرضاً واسع الانتشار في جنوب شرق آسيا، وقد وجد في جزر البحر الكاريبي وجزر المحيط الهادئ وفي إفريقيا. وقد وجد الجسم المضاد متورطاً *implicated* في إمرضية مرض شرس مرتبطاً مع الإصابة بفيروس الدنجي. ويعتبر هذا أكثر مرض سائد لفيروس منقول

بالمفصليات arbovirus يصيب الإنسان وهو عادة مرض معتدل mild مع حمى وطفح جلدي حلمي مرتفع maculopapular rash. ومع ذلك، فأحياناً يمكن أن يحدث شكل شرس من الإصابة، مع حدوث حمى نزف دموية وصدمة، يطلق عليها متلازمة (عَرَض) صدمة الدنجي dengue shock syndrome. ويرى عادة شكل هذا المرض لدى الأطفال الذين يتكشف لديهم طفح مع نزف دموي (أرجواني purpura) مع إدماء bleeding شديد، ويحدث الموت من صدمة هبوط الضغط hypotensive shock في نحو ١ - ٣٪ من الحالات. وتوجد أربعة أنواع مصلية serotypes من فيروس الدنجي. وتعطي الإصابة الابتدائية لواحد من الأنواع المصلية لفيروس الدنجي استجابة مناعية، من شأنها أن تستبعد الفيروس. ومع ذلك، فإنه يوجد تراكب أنتيجيني antigenic overlap بين مختلف الأنواع المصلية والأجسام المضادة، الناتجة ضد النوع المصلي الأول، التي يمكنها أن تتفاعل مع أي إصابة لاحقة. وهذا الجسم المضاد متقاطع التفاعل cross-reactive لا يكون معادلاً non-neutralizing ويؤدي لتكوين معقدات مناعية، وللتنشيط اللاحق للمكمل والصدمة. ويؤدي وجود فيروس مغطى coated بالجسم المضاد إلى الابتلاع باللاقمة الكبيرة، حيثما يتكاثر: وبسبب تحسين الأخذ، فإن التكاثر الفيروسي يكون أكثر اتساعاً، عما هو في الإصابة الابتدائية. ومن الضروري تحديد الدور المضبوط للجسم المضاد، في عملية إمرض عَرَض (متلازمة) صدمة الدنجي، وذلك قبل أن يحض instigate على برنامج للتحصين (التطعيم).

ومن الإصابات الفيروسية الأخرى، التي قد تؤدي فيها المعقدات المناعية دوراً في إمرضية pathogenesis عملية المرض إصابات فيروس فلافو flavivirus* مشتملة على إصابات فيروس الحمى الصفراء، وفيروس غرب النيل. وفي إصابات فيروس ابشتاين - بار وجدت الأنتيجينات الفيروسية في معقدات مناعية في كلى المرضى المصابين بسرطان ليمفوما بيركيت Burkitts lymphoma. وقد تكون المعقدات المناعية المترسبة في مختلف الأنسجة مسؤولة عن بعض الأعراض المرضية symptomatology للكثير من الإصابات الفيروسية الحادة acute. ولقد أشير بأن ترسيب المعقدات المناعية

* المترجم: الصحيح هو فيروس فلافو Flavivirus = أي الفيروس الصفراوي.

في الأغشية المخية choroid plexus تعد مسؤولة عن الاضطرابات السلوكية behavioural disorders في الإصابات الفيروسية غير ذات الأعراض asymptomatic .

المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated immunity

تقدم الأنتيجينات الفيروسية، شأنها في ذلك شأن الأنتيجينات الأخرى إلى خلايا - ت سي دي⁴⁺ بواسطة اللاقعات الكبيرة وغيرها من الخلايا المقدمة للأنتيجين مشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . والخلايا التي تدعم التكاثف الفيروسي تعبر عن قطع الأنتيجين الفيروسي مع جزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وتؤدي مشاركة association الأنتيجينات الفيروسية مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى بدء initiation استجابة مناعية، على حين أن مشاركتها مع جزيئات قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، تؤدي إلى تحلل الخلايا المصابة بواسطة خلايا - ت سي دي⁴⁺.

استبعاد الفيروس وضرر النسيج Virus elimination and tissue damage

من المحتمل أن تكون الاستجابة المناعية السائلة humoral هي الشكل السائد للمناعة المسؤولة عن الحماية من معاودة الإصابة reinfection بالفيروسات . ولهذا السبب تهدف طرق التحصين immunization لإنتاج جسم مضاد دوار circulating أو مرتبط بالأغشية المخاطية . وفي حالة الإصابات الفيروسية الابتدائية، لا يكون الوضع واضحاً جداً، ولكنه يبدو من المرجح على أنه يتضمن بعض أشكال المناعة الوسيطة بالخلية . فمن المعروف بأن الأطفال الذين لديهم نقص في جلوبيولينات جاما hypogammaglobulinaemia الخلقية (ص ٤١٤) يمكنهم أن يشفوا من الإصابات الفيروسية دون إنتاج أي جسم مضاد معادل للفيروس . وذلك على الرغم من إمكانية هؤلاء الأطفال أن ينتجوا كميات قليلة من الجسم المضاد، تكفي لديهم بالمناعة، إلا أنه من الواضح بأن القدرة على مقاومة الإصابة الفيروسية، تكون مرتبطة بالتفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية . ولهؤلاء الأفراد القدرة على كشف تفاعلات خلية - ت العادية ضد الأنتيجينات البكتيرية والفيروسية، وأن تكتسب الحساسية للكيمائيات البسيطة

(ص ٤١٠). ولدى المرضى بعدم وجود الجلوبيولين جاما من النوع السويسرى swiss type agammaglobulinaemia (ص ٤١٧). الذين لديهم نقص إضافي في المناعة الوسيطة بالخلية، يكون استعدادهم للإصابة بالفيروسية عظيما جدا، وغالبًا بعد الحقن الروتيني بـ live smallpox vaccine يظهر جدري عام generalized vaccinia يعقبه الموت.

لقد وجد نوع نموذجي من الحيوانات المعملية laboratory model الذي يمكن من الدراسة المستفيضة، لدور المناعة الوسيطة بالخلية في الإصابة بالفيروس. إذ أن الفئران المصابة بـ فيروس الخلايا الليمفاوية المسبب لالتهاب الأغشية السحائية lymphocytic choriomeningitis (LCM) عند الولادة في الرحم utero، تصبح حاملة carrier مدى الحياة في أغلب أعضائها، بما فيها الغدة الزعترية. ولا تظهر الفئران الحاملة أي استجابات خلوية - ت يمكن الكشف عنها ضد الفيروس (ولكن استجابات عادية للأنتيجينات الأخرى). ويبدو أن هذا يكون راجعاً إلى الحذف النسيلى clonal deletion لسمية الخلايا الليمفاوية - ت النوعية بالفيروس الموجودة داخل الغدة الزعترية. والإصابة المستمرة بفيروس الخلايا الليمفاوية، المسبب لالتهاب الأغشية السحائية (LCMV) تكون ضرورية للحفاظ على حالة التحمل tolerant state. وعلى النقيض، فإن خلايا - ب تتج الجسم المضاد ضد الفيروس anti-viral. وتتكشف عند الفئران البالغة المصابة بفيروس الخلايا الليمفاوية، المسبب لالتهاب الأغشية السحائية (LCMV) والذي لا يكون ضاراً بذاته للخلايا (غير ممرض للخلية non-cytopathic)، وتظهر أعراض إكلينيكية (مثل: الالتهاب السحائي meningitis) مع بدء استجابة مناعية ضد الفيروس. وإذا منعت هذه الاستجابة بواسطة عوامل مثبطة suppressive (مثل المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocyte serum أو العقاقير السامة للخلايا أو الإشعاع irradiation أو إزالة الغدة الزعترية thymectomy) عندئذ لا يتكشف المرض. فإذا ما عومل حيوان بهذه الطريقة، ثم أعطي خلايا من الطحال من حيوان مصاب بالفيروس، ولكنه غير معاملة، فإن التغيرات المرضية pathological المميزة للمرض سوف تتكشف في الفئران المستقبلة recipient. ومن المرجح أن تحدث هذه التغيرات بواسطة التأثير السام للخلية لخلايا الطحال، المنقولة المتفاعلة مع الخلايا المصابة للمستقبل. وتولد متباينات من السايوتوكينات cytokines

في هذه الإصابة. ويملك إترفيرون جاما نشاطا ضد فيروس سي، لكن قد يشارك السايبتوكاينات الأخرى في ضرر النسيج، كما هو الحال في الالتهاب المخي الشامل المتصلب تحت الحاد (SSPE) subacute sclerosing panencephalitis. وبذا فإن عواقب هذه الاستجابة المناعية يمكنها بذلك أن ترى ذات قوتين twofold: (١) تتحطم الخلايا المصابة بالفيروس بواسطة خلايا الطحال المستحثة، بما هو مرجح بسبب إزالة الفيروس، (٢) أن خلايا العائل ذاتها قد أضررت، ويكون ذلك مسؤولاً عن التغيرات المرضية للمرض. وما إذا كانت أم لم تكن التغيرات المرضية في أي إصابات فيروسية للإنسان، تعتمد على آليات من هذا النوع، فإن ذلك لا يزال غير واضح في الوقت الراهن. ومع ذلك، فإن بعض التجارب المعملية، التي تكون فيها قد تحطمت الخلايا المصابة بفيروس الحصبة measles أو بقرصير المumps بواسطة التحصين مع خلايا طحال من حيوان محصن ضد الفيروس، فإن ذلك يرجح بأن هذه الظواهر قد تحدث في حالة المرض ذاته. فقد وجدت لدى المتطوعين المصابين بقرصير الإنفلونزا علاقة بين نشاط خلية -ت السامة للخلية وبين تناقص طرح shedding الفيروس. وينطبق تحديد restriction معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC (ص ٢٧٥) على فعل خلايا -ت في الإصابة الفيروسية، وعلى خلايا سي دي ^{٨+} التي تتعرف إلى الأنتيجين الفيروسي المرتبط بجزيئات قسم ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المصابة.

وهناك دليل إضافي بأن التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية، تكون هامة في المقاومة ضد الفيروسات، جاء من حقيقة أنه، كما هو الحال بالنسبة للعوامل البكتيرية الداخلة خلوية، مثل عصويات السل والبروسيلات Brucellae (المسببة للحمى المالطية) فإن التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية المؤدية لإطلاق الليمفوكاين lymphokine (ص ٢٤٧)، يمكن بيانها عقب العديد من أنواع الإصابة الفيروسية. ومن أحسن الأمثلة المعروفة عن مثل هذا، هو التفاعل الذي يحدث سريعا عقب إعادة التحصين revaccination بقرصير جدري البقر vaccinia حيث يحدث فيه إسرار acceleration للتفاعل (مقارنة بما يحدث في حالة التحصين الابتدائي) الذي يصل أقصاه عند ٧٢ ساعة مع أقل ضرر للنسيج وإزالة سريعة للعامل المعدي.

وتتكاثر فيروسات عديدة مثل شلل الأطفال وفيروسات السرطانات الحليمية papillomaviruses وتتج دقات معدية داخل الخلايا . بعدئذ تتحرر من الخلية المصابة ، حالما تتحلل وتذهب لتصيب خلية أخرى . ولدى أي فرد محصن ، يمكن للجسم المضاد أن يعطي المناعة بمهاجمة الفيروس الحر . كما وجدت الببتيدات المشتقة من الفيروس على سطح الخلية المصابة ، مشاركة مع جزيئات قسم ١ وقسم ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، والتي يمكن أن تعمل كمواقع تعرف لخلايا -ت سي دي⁴⁺ وخلايا -ت سي دي^{٤+} . وفي بعض المواقف وجدت الأنتيجينات الفيروسية على سطح الخلية ، وأن الأجسام المضادة الموجهة ضد هذه الجزيئات يمكن أن تعمل بمعاونة in conjunction مع الخلايا التي تحمل مستقبلات القطعة المتبلورة Fc في سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية (ص ٩٤) . وتظهر بعض الفيروسات على سطح الخلية في شكل مغلف enveloped - مثل فيروسات الكبد ذات ح ن د heptadanviruses والفيروسات شبه المخاطية paramyxoviruses المتبرعمة budding .

ويؤدي التعرف إلى الأنتيجينات الفيروسية المشاركة مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم بمعاونة من إنترلوكين - ١ interleukin-1 إلى إنتاج الليمفوكاينات ، التي تعمل كعوامل نمو وتمايز differentiation للخلايا الليمفاوية -ت و-ب ، مستحثة استجابة مناعية ، كما وصف سابقا (ص ١٥٩) . وتتعرف الخلايا الليمفاوية -ت سامة الخلايا ، إلى كل من الخلايا الليمفاوية -ت سي دي ٨ وسي دي ٤ ، المتولدة بهذه الطريقة على الأنتيجينات الفيروسية المشاركة لجزيئات قسم - ١ وقسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الترتيب ، وتحرر مواد سامة تدمر الخلية المصابة (ص ١٥٨) . ويوجد دليل متعاطف ، بأنه يمكن للسايتوكاينات أن تشارك مباشرة في إزالة الفيروسات بتأثيرات ضد فيروسية . ويؤدي إنترفيرون جاما دورا دفاعيا مهما بزيادة تنظيم up-regulating التعبير عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المقدمة للأنتيجين ، ومن ثم تمكنها من تقديم الأنتيجين الفيروسي لخلايا -ت سي دي ٤ .

وقد اتضح أن الأطفال حديثي الولادة babies المصابون بالحصبة الألمانية الولادية congenital rubella يفرزون الفيروس لفترات تصل حتى ١٨ شهرا من العمر . وهؤلاء

الأطفال يمتلكون مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي م (IgM) للجسم المضاد ضد الحصبة الألمانية، والتي تبين أنه لم يتطور لديهم صفة التحمل عقب الولادة مباشرة neonatal tolerance (ص ٢٠٥) ضد الفيروس. ومع ذلك، فإن آليات مناعتهم الوسيطة بالخلية، تكون ناقصة نتيجة للتأثير المباشر للفيروس على الخلايا الليمفاوية. ولا تستجيب الخلايا الليمفاوية المأخوذة من مثل هذا الطفل طبيعياً لمولد الانقسام النباتي بي. إتش. إيه PHA (ص ١٤٧) كما يمكن للخلايا البيضاء المصابة معملياً بالفيروس أن تظهر أنها أصبحت منقوصة بنفس الطريقة. وقد ارتبطت بكت تفاعلية الخلية الليمفاوية depression of lymphocyte reactivity بعدد من الإصابات الفيروسية، مثل الحصبة الألمانية والقوباء herpes وفيروس مرض نيوكاسل (مسبب شوطة الدجاج (fowl pest Newcastle disease virus وفيروس التهاب الكبدى hepatitis virus. ولفيروسات معينة القدرة على أن تتكاثر replicate في اللاقعات الكبيرة macrophages (مثل الفيروسات المنقولة بالمفصليات arboviruses، وفيروس التهاب الكبدى الفئرانى murine hepatitis)، وغيرها تفعل ذلك في الخلايا الليمفاوية lymphocytes (مثل فيروس التهاب الأغشية المخية المحلل للخلايا الليمفاوية: lymphocytic choriomeningitis virus، وفيروسات اللوكيميا leukemia viruses وفيروس إشتاين - بار Epstein - Barr virus). وقد درست التأثيرات التي تسببها الإصابة الفيروسية على نشاط الجهاز المناعي باستخدام فيروسات لوكيميا الفئران. فعادة ينتج عن إصابة الفئران بهذه الفيروسات تثبيط لنشاط الجهاز المناعي مؤثرة بذلك على كل من المناعة السائلة والمناعة الوسيطة بالخلية. وفي بعض الحالات (مثل الإصابة بفيروس فريند Friend virus) يكون هناك تثبيط انتقابي في قسم معين من الجلوبيولينات المناعية ج (IgG) مما يقترح بحدوث تأثير على عشاء معينة من الخلايا الليمفاوية. وقد وجد أن طرد الأعضاء graft rejection يشبط بشدة عند الحيوانات المصابة بفيروس لوكيميا جروس Gross leukemia virus. وليس من الواضح الآليات التي وراء هذه التأثيرات. ومن بين الآليات المقترحة: أن الفيروس يستحث تغيرات في أخذ وتجهيز الأنثيجينات؛ وتدمير خلايا الجهاز المناعي، والتنافس الأنثيجيني بواسطة منع الفيروس من الاستجابة للأنثيجينات الأخرى. ولعدد من الفيروسات (القوباء البسيط ١ و ٢ و herpes simplex 1 and 2 وفيروس فاكسينيا vaccinia

virus وفيروس أدنو ١٢ ١٢ adenovirus وفيروس مضخم الخلايا (cytomegalovirus) القدرة على اختزال التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ١- على سطح الخلايا المصابة وبذا تقلل احتمالية التعرف بواسطة خلايا - ت سامة الخلايا . وقد تم التعرف على سايتوكاينات cytokines الإنترفيرونات interferons وعامل تفرح الورم (TNF) tumour necrosis factor كوسائط للاستجابات الضد فيروسية الجهازية . لكن العمل الحديث قد أوضح بأن سايتوكاينات معينة قد تحفز فعلا على التكاثر الفيروسي . فمثلاً ، يبدو أن تكاثر فيروس إتش . آي . في HIV (المسبب لمرض الإيدز) يعتمد على حالة تنشيط خلية العائل مع زيادة إنتاج سايتوكاين . وينظم عامل تفرح الورم - ألفا TNF - alpha وإنترليوكين - ٦ IL - 6 التعبير عن فيروس إتش أي في . ويشفر جين موجود في فيروس إشتاين - بار لبروتين يحاكي animics إنترليوكين - ١٠ IL - 10) ويؤدي التعبير عنه لتنشيط إنتاج إنترفيرون جاما INF - gamma بواسطة الخلايا وحيدة النواة في دم الإنسان السطحي . ويحور فيروس لوكيميا خلايا - ت البشرية نوع - ١ human T - cell leukemia type - ١ التعبير عن عدد من الجينات الخلوية بما فيها تلك الخاصة بالسايتوكاينات . إن التعبير الشاذ أو غير المناسب عن السايتوكاينات في الإصابة الفيروسية قد يكون وراء بعض التعبيرات الإكلينيكية (السريية) للمرض الفيروسي . وتشمل المضامين implications الإكلينيكية : مثابة : persistence الفيروس في غياب استجابة مناعية وافية وتكشف مرض المعقد المناعي (ص ٤٠٢) وتعزيز potentiation نمو الورم كنتيجة للقدرة المناعية المثبطة وبالتالي آليات المراقبة المناعية immune surveillance (ص ٣٧٤) .

الاستعداد للإصابات الفيروسية ودور أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم

Susceptibility of virus infections and the role of the major histocompatibility antigens

إن أحد الأدوار القيمة للإنترفيرونات في المناعة الضد فيروسية هو زيادة التعبير عن أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ١- . ومن المرجح أن هذا يسهل التفاعل بين الخلايا المصابة فيروسياً والخلايا الليمفاوية - ت محللة الخلايا (Tc - cells)

cytolytic lymphocytes. والآلية المحتملة التي يمكن أن تستخدمها الفيروسات لمراوغة circumvent المراقبة المناعية بواسطة الخلايا الليمفاوية محللة الخلايا هي عن طريق تقليل التعبير عن أنتيجينات قسم ١. وفيروسات أدنو القدرة على تقليل مستويات ح ر - الرسول لأنتيجينات قسم ١ وأيضاً إنتاج بروتين سكري glycoprotein الذي يكون معقدات مع أنتيجينات قسم ١ والتي تتداخل مع نقلها الداخلى خلوي. ويبدو أنه توجد اختلافات في قوة التفاعل بين البروتين السكري ومختلف أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية HLA من قسم ١ مما يقترح بأن أمراض الفيروس قد تعتمد على نوع أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية الخاص بالشخص المصاب.

وفي الفصل الرابع قد أعطي اعتبار للتنظيم الوراثي في الاستجابة المناعية بواسطة مجموعة من جينات التنظيم المناعي Ir genes. وقد بينت هذه على أنها وثيقة الصلة بتلك الجينات المنظمة للمحددات الأنتيجينية العظمى لطرد العضو المزروع (جينات معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC). وتعتبر منتجات الجين المرتبطة بجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم مسؤولة عن التعاون بين الخلايا الليمفاوية - ت و ب مؤدية لاستجابة مناعية كما تم وصفها في صفحة ١٨٨ وتعد هذه الظاهرة مثيرة من وجهة نظر العلاقة المعروفة بين أنتيجينات التوافق النسيجي (المحددة بواسطة معقد جينات معقد التوافق النسيجي الأعظم) والاستعداد لفيروسات معينة مستحثة للوكيميات في الفئران. كما قد يتحدد أيضاً الاستعداد للإصابة عند الفئران بفيروس التهاب السحائي المحلل للخلايا الليمفاوية (ص ٢٧٣) وفي البشر لفيروس إس في - ٤٠ (٤٠ - SV) بهذه الطريقة. ويبدو أن الاستجابة الطبيعية في الإنسان لأنتيجينات فيروسية معينة تكون تحت تحكم أنتيجينات الخلايا البشرية HLA بناء على ماتم الحكم عليه من الاستجابات ضد اللقاحات الحية. وقد وجدت استجابات فقيرة ضد لقاح الأنفلونزا لدى الأفراد الذين يمتلكون HLA - Bw38 و Bw39 على حين أنتج الأفراد الذين يمتلكون HLA - Bw55 و Bw56 عيارات عالية ضد لقاح الحصبة الألمانية. أما في المعمل فإن استجابات الخلايا الليمفاوية ضد توكسويد التيتانوس وفاكسينيا vaccinia والبروتين المشتق المتقى PPD والأنتيجين ستربتوكوكى قد أظهرت ارتباطاً مع HLA، فمثلاً الأشخاص الذين لديهم B5 مالوا للاستجابة بضعف ضد توكسويد التيتانوس وكذلك

الأفراد الذين لديهم Cw3 ضد فاكسينيا . ويزيادة المعرفة عن معقد الجين المنظم لأنتيجينات معقد التوافق النسيجي ومختلف وظائف الخلايا الليمفاوية المرتبطة بالاستجابة المناعية ، فإنه من المحتمل في السنوات التالية القادمة أن توضح بعض العوامل التي تحدد الاستعداد للأمراض الفيروسية .

وقد كان دور معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC في طرد الأعضاء المزروعة أول دليل على تنظيم الاستجابة المناعية المعتمدة على أنشطة الجينات في هذه المساحة (أنظر ص ٣١٥) . وقد أصبح واضحا أن تفاعل الخلية الليمفاوية - ت والخلية الليمفاوية - ب وتعاون اللاقمة الكبيرة مع الخلية الليمفاوية - ت يحتاج أيضا إلى توافق مناطق معقد التوافق النسيجي الأعظم MHC لأنواع الخلايا المسؤولة ، وفي هذه الحالة تكون جزيئات السطح (أنتيجينات Ia) المحددة بواسطة جينات منطقة المناعة I هي تلك المسؤولة وبذا تكون عبارة عن محددات مهمة في المناعة : (١) ضد الإصابات البكتيرية الداخلة خلوية و (٢) في تنظيم التفاعلات الخلوية في إنتاج الجسم المضاد . وتنظم مناطق H-2k و H-2D و H-2D الجزيئات السطحية المسؤولة عن أنشطة الخلية الليمفاوية - ت سامة الخلايا (Tc) وبناء عليه فإنها تحدد الاستجابات المناعية الواقية ضد الفيروسات وأيضا ضد طرد الأعضاء المزروعة .

وحيث إنه بمقدور الفيروسات أن تصيب متنوعا كبيرا من أنواع الخلايا فإن التوزيع الشائع ubiquitous لأنتيجينات H-2k و H-2D يمكن خلايا - ت قاتلة الخلايا Tc-cells من أن تتعامل مع الإصابات الفيروسية لكل أنواع الخلايا . وعلى النقيض فإن أنتيجينات Ia تكون محدودة أكثر في توزيعها ، وتوجد أساسا على خلايا الجهاز المناعي مشتملة على نسبة من اللاقعات الكبيرة ، والخلايا المستحثة الأخرى والخلايا الليمفاوية - ب . وهي مهمة في توليد استجابات واقية ضد البكتيريا الداخلة خلوية ، والتي تعمل كمستقبلات لإشارات تؤدي لتوليد إشارات خلايا - ت من أجل تمايز differentiation خلوية - ب ، ومثل الفتح switching on لإنتاج الجلوبيولين المناعي Ig والتغيرات من الجلوبيولين المناعي م (IgM) إلى الجلوبيولين المناعي ج (IgG) (انظر الفصل الرابع) .

أمثلة من المناعة في الإصابات الفيروسية

Examples of immunity in virus infections

الحصبة Measles

فيروس الحصبة عبارة عن فيروس شبه مخاطي paramyxovirus مغلف يحتوي على مورث من ح ن ر مفرد الخيط single - stranded RNA genome . إن سلالة واحدة بها تباينات أنتيجينية طفيفة تعد ذات أهمية طبية . فالطفح rash ينتج من الاستجابة المناعية الخلوية للعائل ضد الفيروس . إن وجود الجسم المضاد م (IgM) ضد الفيروس يؤكد التشخيص diagnosis . وتوجه المناعة الواقية ضد بروتينات الغلاف (بروتينات الدمج fusion والتلزن الدموي haemagglutinin) . ويثبط الفيروس بدرجة ملحوظة المناعة الخلوية ويرتبط في بعض الأحيان بمعاودة تنشيط reactivation السلل الرئوي tuberculosis . ويمكن أن تختزل استجابة الجسم المضاد إشارة إلى أن الفيروس قد يؤثر في كل من الخلايا الليمفاوية - ب و - ت . ومن المرجح بأن المرضى الذين يعانون من نقص في المناعة الخلوية أن تتكشف لديهم إصابة متقدمة progressive infection . وتثابر الحماية بواسطة الأجسام المضادة الناتجة عن الإصابة طوال الحياة على حين أن الأجسام المضادة المستحثة بالتحصين immunization (خاصة قبل ١ - ٢ سنة من العمر) قد لاتتأثر كل هذه الفترة . ويتم التحكم (مكافحة) في المرض بالتطعيم vaccination بالفيروس الحي المضعف (الموهن) attenuated والذي يكون مهما حيث إن المرض عالي العدوى ويمكن أن يؤدي إلى التهاب رئوي pneumonia ، والتهاب الأذن الوسطى otitis media والالتهاب المخي encephalitis الفيروسي . ويجب أن يطعم الأطفال إلا إذا كانوا يعانون من نقص مناعي خلقي (ولادي) congenital immune deficiency . وقد يتطور لدى نسبة قليلة من الأفراد مؤخرًا (بعد سنوات) مرض عصبي متقدم مزمن chronic progressive neurological disorder - مثل الالتهاب المخي الشامل التصلبي تحت الحاد subacute sclerosing panencephalitis . وتتشارك الخلايا الليمفاوية - ت واللاقمات الكبيرة والخلايا النجمية astrocytes المنشطة في جروح المخ في إنتاج إنترفيرون جاما γ - IFN وعامل قرح الورم - ألفا TNF- α والتي يعتقد بأنها مسؤولة عن عطب النسيج المتقدم .

فيروس الدمج الخلوي التنفسي Respiratory syncytial virus .

هذا الفيروس عبارة عن فيروس مغلف يحتوي على ح ن ر مفرد الخيط ومنه نوع مصلي serotype واحد مع تباينات variations طفيفة في بروتين الغلاف . وهو يسبب التهابا للقصبية الهوائية bronchiolitis والتهابا رئويا في الأطفال ، وإصابات تنفسية عليا في البالغين . وترتبط قسوة التهاب القصيبات مع حقيقة إن نواتج الخلايا الحليمية mast cells توجد في الإفرازات ومن المحتمل أن هذا يشير إلى تورط الجلوبولين المناعي هـ IgE . ويكون الشفاء recovery من المرض كاملا ويعتمد على كل من المناعة السائلية والخلوية . ولا يوجد لقاح متاح ولكن المناظر النيوكليوتيدي nucleotide analogue (رايبا فيرين ribavirin) يمكنه أن يسرع من الشفاء .

الالتهاب الكبدي - ب Hepatitis B

هذا الفيروس غير مغلف ويحتوي الفيروس على ح ن د . مع أنتيجين السطح (الأنتيجين السطحي لفيروس التهاب الكبدي ب (HBs) وأنتيجين المحور (HBc) والذي يتكاثر في الخلايا الكبدية hepatocytes . ويتج أنتيجين السطحي بكميات كبيرة ويوجد في الدم . وترتبط بالإصابة المتأخرة persistent خطورة عالية من السرطان الكبدي وhepatic carcinoma . ويستقل الفيروس بسوء استخدام العقاقير بالحقن في الوريد intravenous drug abuse ، وبالاتصال الجنسي وبمنتجات الدم ، وقد يمر من الأم الحامل لطفلها وقد يظل الحاملون المزمنون للمرض chronic carriers معدين طوال حياتهم . ويعتبر الجسم المضاد م (IgM) اختبارا تشخيصيا بالنسبة لأنتيجين المحور ويوجد هذا فقط في الإصابات الحادة . ويعتمد عطب الكبد على الاستجابة المناعية الخلوية ضد الفيروس وتزيل هذه الاستجابة عادة الفيروس . ويمكن أن ينشأ مرض المعقد المناعي immune complex disease من معقدات أنتيجين السطح والجسم المضاد ويسبب حمى fever ، وطفح الجلد skin rashes ، والتهاب المفاصل arthritis . وقدم استخدام إنترفرون ألفا والمناظر النيوكليوتيدي فايدارابين vidarabine ، أو إنترفرون ألفا لوحده ، في العلاج ؛ كما يستخدم حديثا جلوبولين جاما البشري للمجمع pooled والأكثر حداثة

لقاح فيروس التهاب الكبد ب HBV vaccine للحماية . وللفيروس القدرة على تثبيط إنتاج إنترفيرون الفا وقل استجابة الخلايا المصابة على إنتاج إنترفيرون .

الإيدز AIDS

ولقد وصفت متلازمة (عرض) نقص المناعة المكتسبة acquired immunodeficiency syndrome لأول مرة عام ١٩٨١ كاتم توصيف فيروس إتش . آي . في HIV بعد ذلك بضع سنوات . ويتبع عن الإصابة الفيروسية عيب مكتسب في الوظيفة المناعية خصوصا التي تشمل المناعة الوسيطة بالخلية . وعادة تكون الإصابة المبديّة initial غير ذات أعراض asymptomatic لكن يتبع عنها مرض متقدم progressive مع إصابات انتهازية opportunistic ، وسرطانات معينة وإنهاك debilitation عام وأحيانا تحلل degeneration للجهاز العصبي المركزي .

وقد نتج عن الأبحاث في فيروس إتش أي في HIV حافز ضخم للاستثمار والبحث في علم الفيروسات virology والتعاون مع علماء المناعة immunologists في محاولة لفهم تفاعل الفيروس مع الجهاز المناعي .

فيروس إتش أي في (فيروس نقص المناعة البشري human immunodeficiency virus HIV) هو فيروس عكسي retrovirus (رجعي) في تحت العائلة البطيئة lentivirinae (العائلة العكسية retroviridae) والذي يسمح إنزيم النسيج العكسي reverse transcriptase فيه بتخليق نسخة ح ن د من المورث الفيروسي . وتميز* (تحت) عائلة الفيروس البطيء بفترة كمن latency طويلة بين الإصابة وبدء الأعراض الإكلينيكية . وتسبب أفراد أخرى من العائلة مرضا محلا عصبيا ومتقدما progressive neurodegenerative في الأغنام والماعز . وتعتبر متباينة variant إتش أي في - ٢ (HIV-2) سببا أعظم للإيدز في غرب إفريقيا .

* المترجم : الفيروس ينتمي إلى تحت العائلة البطيئة Lentivirinae التابعة لعائلة الفيروسات العكسية

وتشفّر code الجينات التركيبية إنتف env (الغلاف) وجاج gag (بروتين المحور)، وبول pol (إنزيم البلمرة) لبروتينات الغلاف وبروتين المحور وإنزيم النسخ العكسي على الترتيب. ويعد وجود ستة جينات أخرى في فيروس إنتش أي في صفة فريدة بين الفيروسات العكسية وهي تضم جينات تنظيمية بمعنى أن تات tat يمكنه أن يسرع تكاثر إنتش أي في وقف vif يزيد من الإصابة الفيروسية.

ويمكن لمتباين من أنواع الخلايا أن تصاب بواسطة الفيروس وبذا تكون الصفة المناعية الواضحة هي عكس نسبة الخلايا الليمفاوية - ت سي دي ٤ : سي دي ٨ الناتجة عن الاستنزاف depletion المتقدم للخلايا الليمفاوية - ت ذات سي دي ٤⁺.

وتقدم خلايا وحيدة الخيلة / اللاقمة الكبيرة monocyte/ macrophage خزاناً للفيروس وتفرز الخلايا المصابة مشبهاً من إنترليوكين ١ (IL-1) وهو سايتوكاين يعد مهماً لاستجابات خلايا - ت التكاثرية replicative. وتوجد مستويات مرتفعة من إنترليوكين ٦ (IL-6) في بلازما الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشري (HIV). ويؤدي هذا السايتوكاين أدواراً رئيسية في تمايز differentiation خلايا - ب لتصبح خلايا مفرزة للجلوبولين المناعي وبهذا فإنها قد تعد مسؤولة عن التنشيط متعدد النسائل polyclonal لخلية - ب التي توجد في مرضى الإيدز. كما يتزايد أيضاً عامل تحويل النمو - بيتا β transforming growth factor (TGF- β) في خلايا الأفراد المصابين بالإيدز. وهذا عبارة عن سايتوكاين مشبط مناعي immunosuppressive والذي يشبط وظيفة الخلية الليمفاوية ويزيل تنشيط deactivates اللاقمات الكبيرة، وبهذا يسهم في خلل الوظائف المناعية immune dysfunctions. ويبدو من المرجح بأن خلل الوظائف المناعية الناتج عن الإصابة بفيروس HIV إنما يكون تالياً consequence للتأثيرات الفيروسية على كل من خلايا - ت والخلايا المعبرة عن معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم ٢- والمقدمة للأنثيچين مثل اللاقمات الكبيرة. ومن المحتمل أن إصابة الخلايا العملاقة متعددة الأنوية، وأغلبها من أصل وحيدة الخيلة / اللاقمة الكبيرة، في المخ تكون وراء الأعراض العصبية. ويظهر بعض الأفراد ملامح إكلينيكية لإصابة حادة acute وتظهر هذه عادة خلال ٢ - ٦ أسابيع بعد التعرض للفيروس. وتشمل الأعراض حمى، وآلام العضلات

myalgia وآلام المفاصل arthralgia والسبات lethargy، وانتفاخ الغدد الليمفاوية، والتهاب البلعوم pharyngitis والميل للقيء nausea والصداع headaches والخوف من الضوء photophobia والطفح. وأول الأجسام المضادة في الظهور (٢ - ١٢ أسبوعاً بعد الإصابة) هو الجلوبيولين المناعي -م المضاد لبروتين -٢٤ (المحور) IgM anti-p24 والمضاد للبروتين السكري -٤١ (عابر الغشاء) anti-gp41 (transmembrane) على حين أن الأجسام المضادة ضد منتجات مجموع الجينات pool gene تظهر مؤخراً. ويمكن الكشف عن الفيروس ذاته في المزرعة أو بواسطة سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction (PCR). وتجري غربلة الجسم المضاد antibody screening باستخدام اختبار إلزا ELISA (ص ٤٧٤) والتأكيد بواسطة معايرة الشف الغربي western blot assay والذي فيه تفصل البروتينات الفيروسية المنقاة بالحمل الكهربائي electrophoresis على هلام عديد الأكريلاميد polyacrylamide gel ثم تنقل على غشاء من النيتروسليلوز. بعدئذ يكشف عن البروتينات الفيروسية باستخدام مصلى يحتوي على أجسام مضادة ضد فيروس نقص المناعي البشري (HIV).

وقد تظهر متلازمة (عرض) الإيدز مؤخراً بعد سنوات وعادة ما تظهر إصابات انتهازية opportunistic والتي تشمل الالتهاب الرئوي الناتج عن نيمو سيستيس كارييني *Pneumocystis carini pneumonia* ومرض توكسوبلازما toxoplasmosis وإصابة بكتيريا السل mycobacteria، وإصابات فيروس القوباء البسيط وفيروس مضخم الخلايا.

وتشمل المعايير العلاجية therapeutic measures منع دخول الفيروس إلى الخلايا الهدف وذلك باستخدام سي دي ٤ معاود الارتباط recombinant CD4؛ والتداخل interference مع إنزيم النسخ العكسي بواسطة زيدوفودين zidovudine، وبمضبطات البروتينات التنظيمية regulatory مثل مضطبات تات، وبالتداخل مع ترجمة وتجميع فيروس نقص المناعي البشري HIV مثل: رايبافيرين ribavirin؛ والإنترفيرونات لمنع تبرع الفيروس من الخلايا المصابة.

وقد ثبت صعوبة تطوير لقاحات ضد الفيروس على الرغم من المعرفة الكاملة بالفيروس ومورثه. وقد تعد الدرجة العالية من التسكير glycosylation للبروتينات

السكرية للغلاف، والتباين بين السلالات واحتمال القرابة الأنتيجينية مع أنتيجين سي دي - ٤ للعائل، مسؤولة عن هذه الصعوبات.

وقد تم حديثاً غرز insertion جين الغلاف من فيروس الأيدز في فيروس فاكسينيا (ص ٢٨١) وهو بهذا يصنع بروتينات الغلاف بما فيها ذلك الذي يظهر أنه محافظ conserved والمسمى البروتين السكري - ٤١ (gp-41). ومن المأمول صنع لقاح من فيروس فاكسينيا المبدل altered والذي يمكن أن يكون له القدرة على إعطاء الحماية من فيروس نقص المناعة البشري HIV. وقد يكون الموقف معقداً بالاحتمالية المقترحة من بعض علماء الفيروسات بأن مرضى الإيدز إنما يكونون مصابين بسلالات عديدة من فيروس نقص المناعة البشري HIV وبأن الفيروس يمكنه أن يغير بروتينات غلافه في الأجيال المتعاقبة وقد تدعم ذلك بواسطة الدليل الحديث بأن جينات الفيروس تظهر حتى ٣٠٪ انحرافاً divergence عن الخصائص العامة للسلف منذ نحو ٢٠ عاماً (انظر أيضاً ص ٢٦٥). فإذا كانت هذه هي الحالة، فإن إنتاج لقاح فعال من المرجح أن يكون صعباً. ومن حسن الحظ، فإن السلالة الموجودة من الفيروس ليس من السهل نقلها ولكن مع وجود معدلها العالي من الطفرة فإن سلالة جديدة قد تبرز emerge والتي تكون أكثر عدوى much more contagious.

تفاعلات الفيروس والعائل Viral - host interactions

أوضحت الدراسات الحديثة بأن الجروح lesions المصاحبة للإصابات بالفيروس لا يمكن أن تفسر ببساطة بواسطة التأثيرات المرضية الخلوية cytopathic effects للفيروس على الخلايا. ويبدو أن الاستجابة المناعية للعائل ضد الأنتيجين الفيروسي تؤدي دوراً في إنتاج عطب النسيج نتيجة للمعقدات المناعية (انظر ص ٢٦٥)، المتكونة بواسطة الفيروس والجسم المضاد.

وسوف تقتل الخلايا الليمفاوية - ت سامة الخلايا خلايا الهدف المتوافقة نسيجياً (انظر ص ٢٣٩) المصابة بمتنوع من الفيروسات، مثل فيروس التهاب السحايا للمحلل للخلايا الليمفاوية LCM والأنفلونزا. وتلعب خلايا - ت سامة الخلايا - سي دي ٨ - دوراً مركزياً في المناعة ضد فيروسية ولكن توجد استثناءات. وقد ظهرت أهمية خلايا

- ت - سي دي - ٤* في الحماية ضد فيروس الحصبة من تجارب على الجرذان . وعلى النقيض ، فإن خلايا - ت - سي دي - ٤* ليست مطلوبة طالما وجدت خلايا - ت سي دي - ٨* في إصابات فيروس مضخم الخلايا . وتعتبر معظم خلايا - ت سي دي - ٨* عن النشاط المحلل للخلايا cytolytic وتنتج إنترفرون - جاما ولكن لايزال من غير المؤكد أي من هذه الأنشطة الذي يعتبر أساسيا للحماية . وتعمل آلية أخرى خلال الخلايا المعبرة عن مستقبل القطعة المتبلورة Fc receptor مثل اللاققات الكبيرة والتي سوف تحلل الخلايا المصابة بالفيروس المغطاة بالجسم المضاد . ويسمى هذا بسمية الخلايا الوسيطة بالخلية المعتمدة على الجسم المضاد - antibody - dependent cell (ADCC) mediated cytotoxicity . وقد بينت هذه الآلية على أنها فعالة ضد الخلايا المصابة بفيروس الغدة النكفية ، والقوباء البسيط ، وفاكسينيا ، والأنفلونزا . وتوجد عشيرة أخرى من الخلايا الليمفاوية والتي لا يمكن التعرف على أنها هل هي خلايا - ت أو خلايا - ب بواسطة دلالاتها markers السطحية وهي ما تسمى الخلايا القاتلة طبيعيا أو خلايا إن كيه natural killer cells or NK cells . ويمكن لهذه أن تدمر الخلايا المصابة بعدد من الفيروسات - مثل فيروسات إيشتاين - بار Epstein - Barr ، وكوكساكي Cocksackie والتهاب الأغشية السحائية المحلل للخلايا الليمفاوية LCM - ويبدو أن هذه القدرة للخلايا القاتلة طبيعيا إنما تدعم potentiated بواسطة الإنترفرون .

وعادة تكون الإصابة بفيروس إيشتاين - بار مرضا ذاتي الشفاء self - limiting في المراهقين adolescents ، متميزة بالحمى ، والتهاب البلعوم ، وانتفاخ الغدد الليمفاوية وتضخم الطحال spleenomegaly والتعب fatigue . ويهيمن على الاستجابة المصلية ارتفاع عيارات الجسم المضاد ضد أنتيجين غطاء الفيروس كما أنه توجد خلايا ليمفاوية غير مثالية atypical في الدم . وعادة تزول الحالة خلال ١ - ٣ أشهر مع اختفاء الخلايا الليمفاوية غير المثالية . ويوجد الحاملون للفيروس المزمنين بدون أعراض وقد تم أحيانا تسجيل حالات مزمنة ذات أعراض للمرض .

وإذا جعلت اللاققات الكبيرة غير نشيطة بواسطة حقن السيليكا silica ، فإن ذلك قد جعل إصابات القوباء البسيط تقوى . ويمكن لللاققات الكبيرة أن تحد restrict تكاثر فيروس التهاب الكبد في الفأر ، وهذه محكومة وراثيا . وترتبط قدرة مزارع

اللاقمعات الكبيرة على مقاومة التكاثر الفيروسي في المعمل in vitro بالاستعداد للإصابة في الطبيعية in vivo أو مقاومة الفيروس .

وأحدى الطرق الأخرى التي يستطيع بها الفيروس أن يشرع initiate في تدمير الفيروس بها تكون بواسطة التغيرات المستحثة بالفيروس في الأنتيجينات السطحية لخلية العائل . ويستحث الأنتيجين السطحي المبدل استجابة مناعية مع التدمير اللاحق للخلية بواسطة المكمل واحتمالية التحرير المترامن concomitant لوسائط الالتهاب النشيطة فارماكولوجيا . ولا تقتصر بالضرورة مثل هذه الظاهرة فقط على خلايا العائل كذلك الخلايا المصابة بالفيروس وأن استبعادها سوف يؤدي لتدمير الفيروس . وفي الخلاصة فإنه يمكن أن يرى ناتج الإصابة الفيروسية على أنه نتيجة التفاعل الداخلي interplay بين الآليات الواقية protective وفرط الحساسية hypersensitivity وعادة ما يستقر التوازن لصالح الوقاية . وفي الشكل رقم (١٠ ، ٥) محاولة لتلخيص هذه العلاقات المعقدة .

المناعة ضد الطفيليات Parasite Immunity

المقدمة Introduction

لقد ظهرت الطفيليات لتكون أكثر تكيفا للعائل وقد طورت متنوعا من آليات الهروب لتجنب الاستجابة المناعية (الجدول رقم ١٢ ، ٥) .

جدول رقم (١٢ ، ٥) . آليات هروب الطفيل .

الطفيل	آليات الهروب
طفيليات الملاريا ، والتريانوسومات وليشمانيا .	البيئة الداخلة خلوية
توكسوبلازما جونيداي وتريانوسوما كروزي .	التحوصل
ليشمانيا دونوفاني .	المقاومة ضد المنتجات المبيدة ميكروبيا
إنتاميبا هستوليتيكا (تحت ظروف الإجهاد) .	للابتلاع الخلوي
البهارسيا (شيستوسومز) .	المقاومة للتحلل بالمكمل
التريانوسومات وطفيليات الملاريا .	التغطية على الأنتيجينات
معظم الطفيليات ، مثل : ملاريا ،	تباين الأنتيجين
ترايكينللا سبائيريز ، وشيستوسوما	كبح الاستجابة المناعية

<p>تسبب السلالات المعرّضة تقرّحاً في المخاطيات المعوية مع انتشار جهازّي. خرايج في الكبد. مناعة وسيطة بالخلية CMI مثبّطة ضدّ أنتيجينات الأميبا. اللاقمات الكبيرة معيّبة في تحرير ومناظرة الأكسجين وليست سامّة للخلايا. يمكن للخلايا الليمفاوية سي دي ٨ - أن تقتل الطفيل.</p>	<p>الأميبا Amoebiasis</p>
<p>الناقل ذبابة الرمل. إصابة داخل خلوية إجبارية للاقمات الكبيرة، والجلد والأحشاء. وتنتج مختلف الأنواع والسلالات متنوعاً كبيراً من التوابع المرضية والمناعية (استجابات استشرائية أو حساسية). قد تمّد المناعة الوسيطة بالخلية أو بالجسم المضاد حماية في شكل جلدي. وقد تحمي فرط الحساسية المتأخّرة في الشكل الحشوي. الناقل ذبابة تسي - تسي. أنواع عديدة. الخداع بواسطة التباين الأنّيجيني واضحة، تزايد الجلوبيولين المناعي غير النوعي م لايحي. قد تحمي الأجسام المضادة النوعية. التثبيط المناعي ضدّ الأنّيجينات عديدة الصلة. تعمل متباينات متعددة ضدّ التطعيم.</p>	<p>مرض ليشمانيا Leishmaniasis</p> <p>مرض تريپانوسوما Trypanosomiasis</p> <p>(مرض النوم Sleeping-sickness)</p>

ويعني حجم الطفيليات الكبير مقارنة بالبكتريا أو الفيروسات أنها يمكن أن تحمل تكوينات أنتيجينية فوقية antigenic epitopes أكثر وأنه بسبب دورات حياتها المعقدة فإن بعض الأنّيجينات تكون نوعية فقط لأطوار تكشفية معينة. وتكون معظم الإصابات الطفيلية مزمنة (الجدول رقم ١٣، ٥) وتظهر غالباً نوعية (تخصصية) لنوع عائل معين. إذ تختلف بلازموديا plasmodia الملاريا للإنسان،

وللطبوير وللقوارض ولا يمكنها أن تكمل دورات حياتها في النوع الخطأ. ويمكن للديدان الشريطية tapeworm أن تعبر حاجز العائل حيث يمكن للدودة الشريطية للخنزير أن تصيب الإنسان.

المناعة ضد الأوليات والديدان Immunity to Protozoa and Helminths

تؤثر الطفيليات في هذه المجموعة على الملايين العديدة من الناس في الأجزاء الاستوائية من العالم وتعد مسؤولة عن الأمراض القاسية والمنهكة. وتؤثر الملاريا في نحو ٢٠٠ مليون من البشر ويموت مليون على الأقل من الأطفال سنويا بهذا المرض. وتقدر منظمة الصحة العالمية بأن أكثر من ١٠٧ ملايين من الناس يأخذون الملاريا كل عام حول العالم. وقد أجريت الأبحاث لمعرفة ما إذا كانت الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري HIV يؤثر على مدى انتشار هذا المرض وينفس الطريقة كما يزيد الاستعداد للإصابة بالسل tuberculosis. ويقع مرض البلهارسيا (الذي تسببه شistosoma) وفيلاريا filariasis في نفس هذه المجموعة مثل الملاريا ويعدان مسؤولين عن إمرضية وإماتة شديديتين.

ويمكن أن تصيب الإنسان أربعة أنواع من الملاريا المتولدة بالبعوض: بلازموديام فالسيپارام *Plasmodium falciparum*، وبلازموديام فيفاكس *P. vivax*، وبلازموديام ملاريي *P. malariae*، وبلازموديام أوفال *P. ovale*. وفي العديد من أجزاء العالم تصبح الطفيليات مقاومة لمعظم الأدوية المستخدمة للعلاج مشتملة على كلوراكوين chloraquine ومشتقاته. ولكل طفيليات الملاريا دورة حياة مشابهة. وبعد الإصابة بواسطة حقن سبوروزويتات sporozoites بواسطة بعوض أنوفيليس anopheline mosquitoes، فإن الأشكال الخارج خلوية تدور circulate في الدم لنحو ٣٠ دقيقة قبل أن تخترق الخلايا البارانشيمية للكبد. وبعد التكاثر اللاجنسي asexual تتحرر الميروزويتات merozoites، وعقب فترة خارج خلوية وجيزة، تصيب خلايا الدم الحمراء حيث تحدث دورة ثانية من التكاثر اللاجنسي. وتصبح الميروزويت تروفوزويت trophozoite الذي يصبح بالتالي شيزونتا Schizont محتويا على ميروزويتات ويؤدي تمزق خلية الدم الحمراء، للإصابة المستمرة للخلايا دم حمراء أخرى. وتتكشف بعض الميروزويتات إلى خلايا

مشیجية Gametocytes مذكورة ومؤنثة تبدأ الطور الثاني من دورة الحياة، إذا بلغت بالبعوضة المناسبة، ومؤدية إلى طور سيوروزيت وتبدأ دورة حياة جديدة.

مرض البلهارسيا Shistosomiasis

عبارة عن مرض مآكر insidious ومنهك يتسبب بديدان صغيرة (تريماتودات Trematodes = الديدان المفلطحة = flukes) التي تعيش في أوعية دم الأشخاص المصابين. وتؤثر شيستوسوما مانسوناي *Schistosoma mansoni*، وهي الأكثر انتشاراً في الأحشاء bowel وهي سائدة في إفريقيا، والشرق الأوسط وبعض أجزاء من أمريكا الجنوبية. وتصيب الإنسان ثلاثة أنواع أخرى، اثنان يصيبان الأمعاء والثالث يصيب الجهاز البولي. ويفرز بيض الطفيل مع البراز أو البول، وبعد أن يتطور إلى يرقات larvae، يصيب قواقع snails المياه العذبة. وتتكاثر وتسبح اليرقات حرة ثم تتحرر لاحقاً (السركاريات cercariae) حيث يمكنها أن تخترق جلد الإنسان.

مرض فيلاريا Filariasis

وهو يؤثر في نحو ٣٠٠ مليون من البشر، وينتقل بالبعوض (ولبعض الأنواع، ينتقل بذبذب الخيل والذبباب الأسود). وتعيش الطفيليات، كديدان بالغة، في الأوعية الليمفاوية وتحدث انسداداً obstruction والتهاباً وانتفاخاً في الأذرع والسيقان والأعضاء الجنسية genitals (ويسمى داء الفيل elephantiasis). ومن أسوأ أشكال مرض فيلاريا عمى النهر river blindness الذي تسببه دودة أونكوسيرا فولثيولاس *Onchocera volvulus*، الذي ينتقل بواسطة الذبابة السوداء. وتستطيع أن تصل الديدان إلى نصف متر في الطول، ويمكنها أن تعيش حتى ١٥ سنة منتجة ملايين من الأجنة، التي تغزو الجلد والعيون.

تريپانوسومات Trypanosomes

وهي أوليات سوطية flagellate protozoa تظهر في أشكال مورفولوجية مختلفة في دورة حياتها. فتوجد تريپوماستيجوت trypanomastigotes في دم الثدييات، كما قد

توجد أيضا صورا إيماستيجوت (فوقية السوط *epimastigote*) وأماستيجوت *amastigote* (اللاسوطية) ويقوم الطفيل بدورة معقدة من التكشف في ذبابة تسي تسي *tsetse* قبل أن يظهر كتريبوماستيجوت معد في الغدد اللعابية للذبابة . ولدى الإنسان قد يصاحب عضة ذبابة تسي تسي أحيانا بتكشف جرح وعائي متنفخ *swollen vesiculate lesion* (قرحة صلبة *Chancr*). ويستمر ذلك لدى المريض، حتى يتكشف لديه مرض حمي حاد، مع مرض للغدد الليمفاوية *lymphadenopathy* وتضخم في الطحال *splenomegaly* . ويشمل الطور المتأخر من المرض الجهاز العصبي المركزي CNS مع زيادة بروتين سائل المخ والحبل الشوكي CSF والخلايا . ويكون تقدم المرض مصحوبا بالأنيميا *anaemia* ونقص عدد الخلايا البيضاء *leucopenia* وهزال العضلات *muscle wasting* والتهاب عضلات القلب *myocarditis* . وتستحث العشرة التريانوسية المناعة السائبة التي تقلل من أعداد الطفيل . ويتأكد بقاء الطفيل بواسطة التباين الأنتيجيني وبالتحول *switching* المستمر للبروتين السكري لسطح المتبانية *(VSG) variant surface glycoprotein* . وهذا البروتين السكري هو الأنتيجين الوحيد على سطح الطفيل ، الذي يكون في متناول الجسم المضاد . وفي كل طور يعبر عن واحد فقط من البروتين السكري لسطح المتبانية (VSG) التي تعمل على وقف وصول الأجسام المضادة لجزئيات السطح الأخرى . إن الفهم المتزايد حديثا لبيولوجية التريانوسومات ، من المرجح أن يؤدي إلى تطوير عقاقير من شأنها ، أن تتداخل مع التكاثر وتوفر وسائل أكثر فعالية للتحكم أكثر من محاولات إنتاج لقاح وصولا لهذا الغرض .

ويسبب تريانوسوم أمريكا الجنوبية تريانوسوما كروزي *T. Cruzi* مرض شاجاس *Chagas disease* ، الذي يؤثر في ١٠-١٢ مليوناً من البشر في هذه المنطقة . ويتقل المرض للإنسان بنقل (بق رديوفيد *Reduviid bugs*) الذي يعيش في شقوق أكواخ الطين . وتدخل التريبوماستيجوتات الآتية من براز الناقل للجلد ، خلال الخدوش ، وتصيب كلا من العضلات الناعمة والمخططة *striated* حيث تتحول فيها إلى أماستيجوتات ، وقد تتأثر عضلة القلب وأيضا عضلة القناة الهضمية . وتستكمل دورة حياة الطفيل داخل الناقل بعد أن يتغذى بدم شخص مصاب . والاختلاف المهم بين تريانوسومات أمريكا الجنوبية والأفريقية ، هو أن الأولى تكون داخل خلوية *intracellular* وبذا تعتمد

المناعة على دفاعات الخلية المبتلعة المعتمدة، وغير المعتمدة، على الأكسجين أكثر من اعتمادها على الجسم المضاد والمكمل، التي تعتمد عليها الأنواع الأفريقية.

الليشمانيات *Leishmanias*

عبارة عن طفيليات داخل اللاقعات الكبيرة بصورة مطلقة وتؤثر في نحو ٢٠ مليوناً من الناس في كل القارات، ما عدا القارة القطبية الجنوبية Antarctica وأستراليا. ويتنقل الكائن من خزان الثدييات المصابة إلى الإنسان بواسطة ذبابة الرمل. ولم ينجح التحكم في الخزان، ويبدو أن اللقاحات توفر أفضل فرصة للتحكم. ويعاني الأفراد المصابون (عادة الأطفال) من حمى وتضخم واضح في الكبد والطحال hepatosplenomegaly يكون مصحوباً غالباً بزيادة شديدة في الجلوبيولينات المناعية في الدم hypergammaglobulinaemia وفقر في الدم (أنيميا). ويوجد عيار عال من الجسم المضاد للطفيل الداخلي اللاقعة الكبيرة intramacrophage كما يوجد إحباط للاستجابة الوسيطة بالخلية لانتيجين ليشمانيا *Leishmania* كما يرى باختبارات الجلد السالبة. وتستعاد الاستجابة بعد علاج ناجح بالدواء. وتبدو في النماذج التجريبية للمرض عند الفئران، أن الطفيل يسبب اتساعاً في تحت المجموعة T_H2 من خلايا - ٤ C_{D4} وأن هذه تطلق عوامل ذاتية، تتداخل مع اتساع expansion خلايا T_H1 النوعية للانتيجين، مؤدية إلى فشل التحكم في نشر المرض.

الأمراض المناعية للأمراض الطفيلية

The immunopathology of parasitic diseases

يشمل تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity الموصوفة في الفصل التاسع. وتعتبر الأجسام المضادة IgE وزيادة الخلايا البيضاء الإيوسينوفيلية eosinophilia علامة مؤكدة (رسمية) hallmark على مرض طفيلي، وتكون مرتبطة بفرط الحساسية نوع ١ - الوسيط بالجسم المضاد antibody-mediated (ص ٣٩١). أما تفاعلات ذاتية المناعة autoimmune من نوع - ٢، الموجهة للأنتيجين على سطح الخلية، التي ينتج عنها التحلل، فغالباً تكون موجودة. ويمكن أن ينتج عن مواد مجموعة الدم الموجودة

incorporated في أنسجة الطفيل تكشف جسم مضاد ذاتي autoantibody ضد أنسجة العائل . ويحدث نوع -٣ للمرض الوسيط بالمعقدات complex-mediated disease في الملاريا ومرض التريبانوسوما، ومرض البلهارسيا ومرض فيلاريا ومرض أونكوسيرسيا onchocerciasis . وتوجد تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة delayed hypersensitivity من نوع -٤ في مرض توكسوبلازما وليمانيا وتريبانوسومات أمريكا الجنوبية . ويرتبط مرض الكبد، والكلى والقلب - رئوي cardiopulmonary للبلهارسيا بالاستجابات الوسيطة بالخلية ليبيض شيسستوسوم (انظر أدناه) .

وتعتبر دورة الحياة للكائنات من هذه المجموعة، كما لوحظ سابقا، معقدة، ولكي تكون الاستجابة المناعية فعالة، فإنه يجب قطع الدورة، عند أي طور، عندما يكون الطفيل سهل المنال للعمليات المناعية .

المناعة الطبيعية Innate immunity

يعد الحاجز الطبيعي للجلد وقاية ضد غزو العديد من الطفيليات، ولكن يمكن أن يخترق هذا بطريق جانبي side tracked بواسطة الحشرات، التي تتغذى بالدم، مثل البعوض، أو بواسطة ديدان البلهارسيا، التي تكون لها القدرة على اختراق الجلد . ويكون الأفراد المصابون بصفة الخلية المنجلية sickle cell trait مقاومين للملاريا بسبب وجود نقص مناعي في جزيئاتهم من الهيموجلوبيين . وبمجرد أن يتصل الطفيل بخلايا الدم البيضاء، بواسطة أنتيجين مجموعة الدم «دفي» Duffy، فالأفراد الذي ينقصهم هذا الجين يكونون مقاومين أيضا . ومثل البكتيريا والفيروسات تكون الطفيليات عرضة للابتلاع الخلوي، أو للمهاجمة بوحدات الخلية/اللاقمات الكبيرة والخلايا البيضاء المتعادلة والخلايا القاتلة طبيعيا NK التي تعمل، كما رأينا بمصاحبة الأجسام المضادة كمحسسين opsonins ومع نظام المكمل (انظر أدناه) .

وتكون كل من آليات المناعة السائبة والوسيطه بالخلية مسؤولة في المناعة ضد الطفيليات . ويكون شكل المناعة الوسيطه بالخلية الأكثر فعالية في حالة الطفيليات داخلية الخلية، بنفس الطريقة، كما هو الحال مع البكتريا والفيروسات داخلية الخلية . وسوف يتباين شكل المناعة التي غمد بالوقاية، مع اختلاف أطوار دورة حياة الطفيليات .

إن الاستجابة النوعية ضد أنتيجينات الطفيل ، هي عملية معتمدة على خلية - ت وتؤدي لإنتاج مختلف أنواع الأجسام المضادة المتماثلة isotypes وبآليات المناعة الوسيطة بالخلية المنشطة . و IgE و IgA أهمية خاصة ، فيما يتعلق بالطفيليات التي تصيب الأمعاء . وتقوم الطفيليات بالتشبيك التقاطعي cross-link للجلوبولين المناعي IgE الموجود على سطح الخلايا الحلمية mast cells ويسبب ذلك إزالة التحجب degranulation معقوبا بجذب للخلايا الإيوسينوفيلية . وتعد حالة الإيوسينوفيلية (والزيادة في الخلايا الحلمية بالأغشية المخاطية) وهي صفة مميزة للإصابات الطفيلية ، ظاهرة معتمدة على خلية - ت وعلى الليمفوكاينات التي تستحث إنتاج الخلايا الإيوسينوفيلية وتسبب أيضا تنشيطها . وتؤدي الوسائط المنتجة بواسطة الخلية الحلمية إلى استجابة التهابية موضعية مع توسيع للأوعية الدموية vasodilation وزيادة نفاذية الأوعية الدموية . وتستحث خلايا التهاب المهاجرة إلى موقع الإصابة والخلايا الإيوسينوفيلية ، والتي تؤدي دورا مهما بصفة خاصة ، إلى أن تفرغ حبيباتها degranulate في وجود الأجسام المضادة والمكمل على سطح الطفيل مؤدية لإنتاج مركبات سامة ، يمكنها أن تدمر الطفيل . وتحتوي الصفائح الدموية أيضا على مركبات تكون سامة لمختلف الطفيليات (مثل ديدان البلهارسيا وتريبانوسوما كروزي وتريبانوسوما جونيدياي *T. gonidii*) وكما أن قدرة الصفائح الدموية السامة للخلايا تحسن بآنترفيرون جاما وبعامل تفرح الورم .

دور الجسم المضاد Role of antibody

يمكن للجسم المضاد بتفاعله مع أنتيجينات سطح الطفيل ، أن يعادل الطفيل وذلك بالتداخل مع الوظائف الأساسية ، ويقفل الاتصال بخليته الهدف ، مثلما هو مع الأجسام المضادة وطور ميروزويت لأنواع بلازموديام *Plasmodium spp.* ، التي يمكنها أن تقفل إصابة خلايا الدم الحمراء بواسطة الطفيل . ويمكن للتلزن agglutination ، بواسطة الجسم المضاد IgM ، مثلما هو مع البكتريا والفيروسات ، أن يحد من انتشار الطفيليات في الأنسجة ، كما يمكن أن تتعادل سمومها بواسطة IgG . كما يمكن أن يحدث

أيضا التحلل بالمكمل ، كما يمكن للجسم المضاد أن يعمل كمحسس opsonin ليسهل الابتلاع الخلوي خاصة في إصابات بلازموديام وتريبانوسوم .

ويمكن أن تقتل تريبانوسوما كروزي وتريبانوسوما سباير اليز *T. spiralis* شيستوسوما مانسوناي وديدان فيلاريا ، بواسطة آليات التسمم الخلوي ، المعتمدة على الجسم المضاد . وترتبط الخلايا الفعالة بالطفيليات المغطاة بالجسم المضاد ، عن طريق مستقبلات القطعة المتبلورة Fc للخلية المبتلعة ، كما تعطب المنتجات السامة المتحررة من الخلية المبتلعة الطفيل الهدف . كما يعطب البروتين القاعدي الرئيسي من الخلايا الإيوسينوفيلية شغاف tegument ديدان البلهارسيا والديدان الأخرى مسببا موتها . وتكون الخلايا الإيوسينوفيلية أكثر فعالية في قتل اليرقات حديثة الكشف لتريبانوسومات سباير اليز عن الخلايا المبتلعة الأخرى ، على حين أن اللاقعات الكبيرة تكون فعالة جدا ضد الفيلاريا الدقيقة microfilariae .

الآليات الوسيطة بالخلية Cell-mediated mechanisms

أوضحت التجارب المستخدمة فيها الفئران ، التي تم استنزاف depleted خلاياها الليمفاوية أهمية المناعة المعتمدة على خلية - ت في الوقاية من إصابات الملاريا والتريبانوسوما . وأن نقل خلايا الطحال من حيوانات منيعة ، يمكن أن يستعيد restore الوقاية . كما أن نقل خلايا - ت CD4⁺ يقي ضد ليشمانيا ميجور *L. major* وليشمانيا تروبيكا *L. tropica* التي تسبب مرض الليشمانيا الجلدي ، كما يقي ضد جيارديا ميوريس *Giardia muris* التي تعيش في معي الفئران . ويبدو أن خلايا - ت سامة الخلايا تكون قادرة على تدمير ثيليريا بارفام *Thieleria parvum* في الماشية وتكون فعالة في الفئران ضد طفيليات الملاريا ، أثناء الطور الكبدي من الإصابة ، على حين تكون خلايا CD4 نشيطة في طور الدم . ولا تساعد الخلايا الأخيرة خلايا - ب فقط ، كما لوحظ ، على إنتاج الجسم المضاد ، ولكن أيضا على إفراز العوامل المستحثة للمستعمرة colony stimulating factors لتحسن من إنتاج الخلايا المحببة granulocytes وأيضا الليمفوكاينات ، لتحسين نشاط الخلايا الفعالة .

وتؤدي الالامقات الكبيرة دورا مهما في عديد من الإصابات الطفيلية، خاصة بعد التنشيط بالليمفوكاينات، كما تعمل أيضا كخلايا مقدمة للأنتجين. وهذه الآليات هي نفسها التي تم وصفها للبكتريا والفيروسات داخلية الخلية، التي تتضمن آليات الهضم المعتمدة على الأكسجين وغير المعتمدة على الأكسجين وأيضاً مع أكسيد النيتريك . nitric oxide

والتنشيط عديد النسائل polyclonal للخلايا الليمفاوية - ب وإنتاج مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي غير النوعي، عبارة عن نتيجة finding عامة في الإصابات الطفيلية، التي يمكن أن تؤدي إلى أجسام مضادة ذاتية autoantibodies ضد، على سبيل المثال، خلايا الدم الحمراء وح ن د DNA. ولقد وجد أيضاً أن أنتيجينات العائل المتحدة مع الطفيل، يمكنها أيضاً أن تستحث المناعة الذاتية. ومن المفترض بأن أنتيجين العائل المتصل بجزيء محمول على الطفيل، يمكنه أن يكسر تحمل tolerance خلية - ت لأنتيجين العائل. ففي مرض تشاجاس يتكشف لدى نحو ٢٠٪ من الأفراد مرض متقدم في عضلات القلب cardiomyopathy ومرض عصبي neuropathy للقناة الهضمية، يعتقد بأنه مناعة ذاتية في طبيعته. ويمكن أن يؤدي تكوين معقد مناعي، كما هو الحال مع الفيروسات والبكتيريا، إلى تعقيدات مرضية، وكما وصف في الملاريا والتريانوسومات وأمراض البلهارسيا وأونكوسيرسياسيس onchocerciasis.

المناعة في الإصابات الطفيلية Immunity in parasite infections

الأوليات Protozoa

تبدأ إصابات الملاريا بواسطة سبوروزيتات، وحتى في هذا الطور توجد مناعة، يمكن التعرف إليها. إن تفريغ discharge الميروزيتات من الكبد إلى دوران الدم السطحي يؤدي لتكوين أجسام مضادة، يمكن الكشف عنها بسهولة في المصل وتزايدها، حتى تكتمل المأساة crisis من ٧ إلى ١٠ أيام، ثم بعدها تناقص ببطء. ولأن هذه الأجسام المضادة تكون قادرة للوصول إلى الطفيل فقط أثناء فترة قصيرة نسبياً من دورة حياته، لذا فإن المناعة ليست كاملة وعادة يفشل العائل في إزالة الطفيل كلية.

وهذه الحالة التي تثار فيها الكائنات بأعداد صغيرة في الأنسجة، في وجود تفاعل مناعي، يسميها علماء الطفيليات: المناعة المسبقة *premunition*. ويعتبر قسم IgG من الجلوبيولين المناعي هو أكبر قسم للجسم المضاد، يكون مسؤولاً عن المقاومة المكتسبة ضد الملاريا، وأنه يحدث ارتفاع ملحوظ في مستويات، وفي معدل تخليق هذا النوع النظير *isotype*. ومع ذلك، فإذا حضن مصل من فرد مصاب مع خلايا دم حمراء مصابة بطفيل، فإن كمية صغيرة فقط من الجسم المضاد IgG تمتص. ويحتمل أن تمثل الجزء الأعظم من IgG الجسم المضاد ضد أنتيجينات الملاريا الذاتية، ويبدو أنه من غير المرجح أن يؤدي دوراً في الوقاية، إلا عندما يكون موجهها ضد منتجات الملاريا السامة. ولا يتأثر نمو الطفيل داخل خلايا الدم الحمراء بوجود مصل مناعي في وسط المزرعة، ولكن غزو خلايا دم حمراء جديدة بواسطة الميروزيتات، وما يعقبه من تكاثر بنشط. ويمكن لـ IgG أن ترتبط بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc على اللاقحات الكبيرة. ويبدو من المرجح بأن الابتلاع الخلوي للميروزيتات المغطاة بالجسم المضاد، هو أهم آلية للمناعة المكتسبة. ويوجد دليل على أن الجسم المضاد قد يعمل على أشكال من الطفيل داخلية خلايا الدم الحمراء *intraerythrocytic*، ربما بسبب التعبير عن أنتيجين الطفيل على سطح خلايا الدم الحمراء، الذي يجعل خلايا الدم الحمراء عرضة للهجوم، بواسطة سمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC).

ويوجد دليل تجريبي ملحوظ، يبين أن الإصابة بالملاريا، إنما تكون مرتبطة مع التثبيط المناعي *immunosuppression*. ويمكن بسهولة بيان الاستجابة المحيطة للخلايا الليمفاوية - ت تجاه الملز الدموي النباتي PHA (*phytohaemagglutinin-A*) (ص ١٤٧) والخلايا الليمفاوية - ب تجاه عديد التسكر الدهني البكتيري. وكمثل نقص استجابات الجسم المضاد ضد أنتيجينات معينة. وفي دراسة حديثة أجريت على مجموعة من المرضى المصابين ببلازموديام فالسبارام، اختبرت الخلايا الليمفاوية للدم السطحي بواسطة اختبار معيارية تكاثر الخلية الليمفاوية *lymphocyte proliferation assay*، حيث بينت أنها عديمة الاستجابة لأنتيجين محضر من الطفيل، وأنه لدى ٣٧، ٥٪ من المرضى

استمر ذلك لأكثر من ٤ أسابيع . ولم يكن عدم الاستجابة موجودا لدى كل المرضى ، كما أنه لم يكن يتعلق بدرجة وجود الطفيل في الدم parasitaemia أو قسوة المرض الإكلينيكي . كما وجد أيضا أن إحباط تفاعلية الخلايا الليمفاوية ، يكون للأنتيجين بعيد القرابة ، ولكن كان أقل في القوة ويرى فقط لدى مرضى يعانون من مرض معتدل القسوة ، أو بملاريا مخية . وكان إحباط تفاعلية الخلايا الليمفاوية مرتبطا بفقد كل من الخلايا الليمفاوية - ت⁺ CD4⁺ ، CD8⁺ من الدم السطحي . وما إن يختفي الطفيل من الدم ، حتى تعود الاستجابات إلى عاداتها . وتعد السايتركاينات مسؤولة عن بعض الجروح في الملاريا . وتكون هناك علاقة في الملاريا المخية البشرية بين مستويات عامل تفرح الورم (TNF) في المصل وبين شدة المرض ، ويعتمد الإنتاج المفرط من عامل تفرح الورم على إنترفيرون جاما ، والجسم المضاد وحيد النسيلة ضد الإنترفيرون ، يمكنه أن يمنع الملاريا التجريبية . وتبين هذه النتائج بأن مرض الملاريا يعتمد على تحت مجموعة T_H1 من الخلايا الليمفاوية - ت (ص ١٧٩) حيث إنها تنتج جاما إنترفيرون (وإنترليوكين - ٤ IL-4) .

إن فعالية الآليات المناعية ضد التريبانوسومات ، تكون معقدة بحقيقة أن الطفيليات ، يمكنها تغيير التكوين الأنتيجيني السطحي لها من جيل لآخر . إذ أن عدد المتباينات variants التي يمكن أن تنتج بواسطة سلالة مفردة لا يقل عن ٢٠ . وليس الواضح حتى الآن كيف يتحكم الكائن في توليد متباينات ، لكن يعتقد بأن التباين يظهر بانتخاب طفرات من عشيرة متباينة من الطفيليات .

ويعني هذا التعقيد بأن الاستجابة المناعية ، تواجه صعوبة كبيرة في مواكبة التغيرات الأنتيجينية في الطفيل ، وفي حالة التريبانوسومات المسؤولة عن مرض النوم الإفريقي ، لا يستحث الطفيل مناعة فعالة . فالشخص المصاب تتكشف لديه إصابة متقدمة ، مع غزو للجهاز العصبي المركزي مؤديا للموت . ويكون مرض التريبانوسوما مرتبطا بمستويات مرتفعة من الجلوبيولين المناعي IgM في كل من الدم وسائل المخ والحبل الشوكي CSF . وليس من المؤكد أن ذلك راجع إلى المؤثرات الأنتيجينية الجديدة المتكررة ، الناتجة من التغيرات لدى الكائن ، أو ما إذا كان الطفيل يؤثر بطريقة ما مباشرة في خلايا الجهاز المناعي . وتعد زيادة إنتاج الجلوبيولين المناعي نتيجة عامة في الإصابات

بالأوليات، مما يؤثر غالبا على كل أقسام الجلوبولينات المناعية. ويبدو عادة أن أقل من ٥٪ من الجلوبولين الكلي، تتفاعل نوعيا مع الطفيل المستحث لذا، فإنه من المحتمل أن الأوليات تستحث الخلايا الليمفاوية بطريقة غير نوعية للإنتاج المفرط للجلوبولينات المناعية (مثل التنشيط متعدد النسائل polyclonal الخلية - ب).

وقد صرف هذا الدليل انتباه علماء المناعة بعيدا عن الدور المباشر للجسم المضاد في الوقاية، ضد الإصابات بالأوليات وإلى المناعة الوسيطة بالخلية، غير المعتمدة على الجسم المضاد. وكما لوحظ ذلك، فإن هذا يأخذ ثلاثة أشكال: التحلل الخلوي cytolysis المباشر بالخلايا الليمفاوية - ت، ومنتجات الخلية الليمفاوية الذائبة من الخلايا الليمفاوية ونشاط الخلية القاتلة طبيعيا (NK). ويشير دليل حديث إلى دور مركزي لتفاعلات خلية - ت المحللة خلويا في مرض مهم للماشية يتقل بالقراد tick-borne وهو مرض ثيليريا الذي يتسبب بواسطة عدة أنواع من ثيليريا *Theileria* والذي يسود في عدة أجزاء من إفريقيا، وكذلك بالنسبة لإصابات تريبانوسوما كروزي، التي تنطفل على خلايا القلب.

وفي الخلاصة، فإنه يبدو أن المناعة ضد إصابات الأوليات، إنما تعتمد على الجسم المضاد بدرجة كبيرة، خاصة ضد تلك الطفيليات، التي تعيش في مجرى الدم، أو التي لها طور في مجرى الدم كجزء من دورة حياتها، مثل الملاريا، أو التريبانوسومات. إن تأثيرات الجسم المضاد هي نفسها، كتلك التي ضد الكائنات الدقيقة الأخرى، حيث تشمل على التحلل بالمكمل، والتحسيس والابتلاع الخلوي وسمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية، والحد من الانتشار (الجدول رقم ١٤، ٥) وتعتمد الوقاية ضد الطفيليات، حالما تصبح داخل خلوية، وينفس الطريقة بالنسبة للبكتيريا داخلية الخلية، على النشاطات المبيدة ميكروبيا microbicidal المعتمدة وغير المعتمدة على الأكسجين الخاصة بالابتلاع الخلوي وعلى أكسيد النيتريك، ويعتمد هذا بالتالي على تحسين هذه الوظائف، بواسطة الليمفوكاينات المشتقة، كما وسبق ذكره بواسطة استحثاث خلايا - ت CD4 عن طريق الخلايا المقدمة للأنتيجين، وما يعقبها من إفراز الليمفوكاينات.

جدول رقم (١٤، ٥). آليات الدفاع السائلة ضد إصابات الطفيليات.

الآلية	التأثير	الطفيل
المعادلة Neutralization	تقلل الاتصال بخلية العائل . تعمل لتثبيط آليات المراوغة evasions للكائنات الداخلة خلوية .	أوليات أوليات
التداخل الطبيعي Physical interference	ترتبط بالسموم أو الأنزيمات . تقلل الفتحات .	أوليات وديدان الديدان
التحسيس Opsonization	تزيد التطهير بالابتلاع الخلوي .	الأوليات الأوليات
سمية الخلايا Cytotoxicity	التحلل الوسيط بالمكمل . سمية الخلايا المعتمد على الجسم المضاد والوسيط بالخلية .	الأوليات والديدان الأوليات والديدان

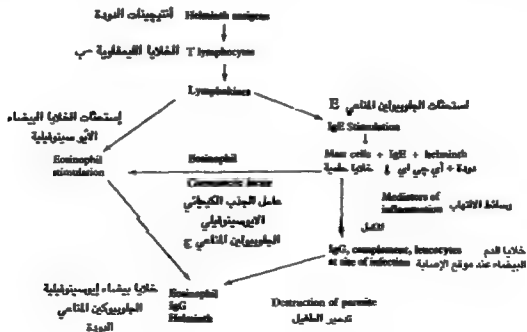
الديدان Helminthes

الديدان، كمثمل الأوليات، تدخل في دورة حياة معقدة، ويبدو أن الآليات المناعية الوقائية تعمل فقط في طور مبكر في الدورة. ويظهر أن المستحث الرئيسي يكون راجعا للأنتيجين المشتق من الدودة البالغة، وأن المناعة المشتقة من هذا، تعمل على طفيليات جديدة تدخل الجسم. وأحد الصفات التي تستحق الذكر لهذه الإصابات هو ظهور IgE مصاحبا للإيوسينوفيليا الرئوية pulmonary eosinophilia، كما يبدو مرجحا بأن الوسائط mediators للحررة بواسطة IgE من الخلايا الحلمية تكون متورطة في أمراض الإصابة بالديدان. فيبدو أن الأمراض في إصابات شistosoma مانسوناي تعود بدرجة كبيرة إلى تفاعل التهابي حبيبي inflammatory granulomatous reaction حول بيض البلهارسيا Schistosoma eggs المحاصرة في أنسجة العائل مع منطقة حول البيض periovular من التقرح المحاطة بخلايا التهابية، شاملة العديد من الإيوسينوفيلات.

وتحدث أشد الجروح قسوة أثناء الإصابة المبكرة. ولا تتكاثر دودة البلهارسيا البالغة (مثل طفيليات الديدان الأخرى) لدى الإنسان العائل. ويتوقف عدد البيض الناتج (وبالتالي المرض المناعي immunopathology) على عدد الديدان البالغة، التي تنضج داخل الإنسان العائل، وعلى طول عمر lifespan هذه الديدان. وتشمل العوامل التي تحدد الأمراض morbidity، كثافة الإصابة intensity، وفترة بقاء duration الإصابة واختلافات العائل الوراثية واختلافات سلالة الطفيل والإصابة المترافقة concomitant وحالة العائل الغذائية. وترفض الفئران في إصابات البلهارسيا التجريبية ٧٠-٨٠٪ من الإصابات الجديدة حتى ١٢ أسبوعاً بعد الإصابة الأولى. ويحدث في القروود الرباحة baboons اختزال معنوي للضرر الذي يحدثه الطفيل لأعضاء العائل، والذي وجد في الحيوانات التي سبق تحصينها pre-immunized. وتوحي النتائج التجريبية بحدوث تناقص waning تدريجي ضد فرط الحساسية للبيض، ولكن الآلية غير مفهومة. وفي نموذج الفأر murine للبلهارسيا وجد حديثاً أن خلايا T_H1 تستحث بواسطة أنتيجينات اليرقات، وأن خلايا T_H2 تكون مرتبطة بالتنظيم المنخفض لاستجابات T_H1 ومن ثم تثبيط استجابات T_H1 شديدة الوفاية. ويعود سبب هذا التأثير المثبط إلى إنتاج إنترليوكين - ١٠ (IL-10) بواسطة خلايا T_H2 . والأنسجة التي تتأثر عادة هي الكبد، والتي تظهر التهاباً مزمناً بوابيا portal، والرئتين والكلية والطحال. ولا توجد علاقة مباشرة للجروح الكلوية، أو الطحالية وبين وجود الديدان أو البيض، ولكن قد تعود جزئياً إلى المعقدات المناعية بين أنتيجينات الدودة والجسم المضاد. أما في إصابة شistosoma haematobium في القناة البولية تكون الهدف الابتدائي، ويمكن أن يحدث التكلس calcification في الحالات المتقدمة. وتكون هجرة اليرقات أحياناً إلى الرئتين مصحوبة بالتخلل infiltration الإيوسينوفيلي والالتهاب الرئوي الذي يمكن أن يكون قاتلاً.

ويعتقد بأنه يكون للديدان القدرة على وقاية أنفسها من الجسم المضاد للعائل، بواسطة إدماج أنتيجينات نسيج العائل incorporating host tissue antigens في جدر خلاياها. وعندما تنقل الديدان من الفئران إلى القروود، التي تكون قد حصنت ضد خلايا الدم الحمراء للفأر، فإن الديدان تقتل بواسطة تفاعل وسيط بالجسم المضاد،

ويوجد في العديد من إصابات الديدان ارتباط بين المستويات المتزايدة من الخلايا الإيوسينوفيلية في الدم ومستويات IgE المرتفعة . فإذا استنزفت الخلايا الإيوسينوفيلية في إصابات الفأر بالبلهارسيا، فإن المناعة ضد الطفيل تنقص . وإنه من المرجح بأن الليمفوكاينات، التي تنتج بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت تحكم في استجابة IgE والخلايا الإيوسينوفيلية، وبأن الخلايا الخلمية الموجودة في موقع الإصابة تحرر وسائط، تشمل على عامل الجذب الكيميائي للخلايا الإيوسينوفيلية، لتفاعل الحساسية (ECFA) eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis وتلتصق الخلايا الإيوسينوفيلية، وبمصاحبة من IgG وربما IgE بشستومولا schistosomula فتحرر الإنزيمات والبروتينات الإيوسينوفيلية لتدمر الطفيل . ويوضح الشكل رقم (١١، ٥) سلسلة التفاعلات المسؤولة . وتشمل منتجات الخلايا الإيوسينوفيلية البيروكسيد والبروتين القاعدي،



شكل رقم (١١، ٥). بيان تخطيطي يوضح دور الجلوبيولين المناعي E⁺ والخلايا البيضاء الإيوسينوفيلية في المناعة ضد الديدان.

التي من المرجح أن تكون مسؤولة عن تدمير الطفيل هذا، فضلا عن الإنزيمات التي تثبط منتجات الخلية الحليمية من الهستامين ومادة التفاعل البطيء لفرط الحساسية (SRS) (A) - (انظر أيضا ص ٣٩٨).

ويلخص الجدول رقم (١٢، ٥) بعض الآليات المستخدمة بواسطة الطفيل لتجنب الاستجابة المناعية.

ويتضمن التشخيص المناعي immunodiagnosis للإصابة بالطفيل الكشف عن الجسم المضاد للإصابة الجارية current أو الإصابة الماضية. وقد أدى توافر الأنتيجينات التجارية إلى استغلال exploitation طرق مناعية مثل إليزا ELISA (ص ٤٧٤) واختبارات الجسم المضاد الوميض (ص ٤٦٨) والمعايير المناعية الإشعاعية (ص ٤٧٢).

التطورات والمضامين الحديثة لعلاج الإصابات الطفيلية

Recent developments and implications for treatment of parasite infections

إن إصابات تراكينيللا سبايراليز *Trichinella spiralis*، مثل بلهارسيا الفأريات، تظهر أيضا أن خلايا T_H1 تؤدي دورا مركزيا في المقاومة، وأن خلايا T_H2 تؤدي دورا مركزيا في الاستعداد للإصابة. ولقد درس دور خلايا T_H1 في مقابل خلايا T_H2 لدى المرضى بداء الفيلاريا *filariasis* وتوصلت الدراسة إلى نفس الخلاصات مثل التي نتجت عن إصابة الفئران. وأدى عمل هذا النوع إلى محاولات إكلينيكية، لاستخدام السايكوكاينات معاودة الارتباط recombinant cytokines (إنتريوكين-١٢ وإنترفيرون جاما ٢ و $IL-2$ و $INF-\gamma$) خاصة لدى مرضى الليشمينيا. ونتج عن العلاج بإنترفيرون جاما لمدة ٣ أسابيع جروح أصغر عما هو لدى المجموعة الضابطة. ونتج عن العلاج بإنتريوكين-٢ توارد influx لخلايا-ت $CD4^+$ وخلايا بلازما إلى الجروح. واختزل عدد الطفيليات معنويا وأصبحت الجروح معقمة *Sterile* لدى بعض المرضى. إن أهداف هذه الإستراتيجيات هو تطوير طرق علاجية من شأنها أن تستحث المقاومة وتقلل الآثار المرضية للمرض.

الإصابات الفطرية Fungal Infections

الفطريات عبارة عن كائنات حقيقية النواة eukaryotic تكون جذرها الخلوية مختلفة عن خلايا الثدييات، في أنها تحتوي على إرجوستيرول ergosterol وهو عبارة عن الهدف للعامل ضد الفطري anti-fungal agent أمفوتريسين - ب amphotercin-B . وتوجد ثلاثة أشكال رئيسية للإصابة الفطرية: المرض الفطري السطحي والجلدي superficial and cutaneous mycoses ، والمرض الفطري تحت الجلدي subcutaneous mycoses والمرض الفطري الجهازى الاجتياحي systemic invasive mycoses . ولا تكون الأمراض الفطرية السطحية عرضة لتأثير الأجسام المضادة، أو المناعة الخلوية، على حين تستحث الإصابات الجلدية فرط الحساسية المتأخر . وتعتمد أساسا المناعة ضد أشكال الأمراض الفطرية الجلدية والجهازية على الخلايا البيضاء المتعادلة واللاقمات الكبيرة والخلايا الليمفاوية، وربما الخلايا القاتلة طبيعيا NK . ولا يمكن أن تقتل أغلب الفطريات بواسطة الجسم المضاد والمكمل . ويكون الأفراد الذين لديهم نقص في الخلايا البيضاء المتعادلة neutropenia أو نقص في وظيفتها، عرضة للأمراض الكانديدية candidiasis والأسبرجيللية aspergillosis والزيغوفطرية zygomycosis ، على حين أن المناعة الوسيطة بالخلية تمهد predisposes لإصابات كانديدا للأغشية المخاطية والكريبتوكوكوزيس cryptococcosis الجهازى والهستوبلازموزيس histoplasmosis والكوكسيديوميكوزيس coccidiomycosis (الجدول رقم ١٥ ، ٥) . ومثل الكائنات الدقيقة الأخرى، فقد توجد الفطريات كممرضات pathogens انتهازية opportunistic مثل كانديدا البيكانز *Candida albicans*، أو أسبرجيللاس فيوميغيتاس *Aspergillus fumigatus* أو كممرضات مثل هستوبلازما كابسولاتام *Histoplasma capsulatum* أو كوكسيديويلز إيميتيس *Coccidioides immitis* .

جدول رقم (١٥، ٥). الاجتياح الفطري الجهازى . Systemic invasive mycosis

المرض	الملامح (الصفات) (Features)
بلاستومايكوزيس Blastomycosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو يتشر إلى الجلد والعظام والقناة التناسلية البولية، وجزر القيح suppuration والورم الحبيبي granulomas.
كوكسيديومايكوزيس Coccidiomycosis	يظل لاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة إلى الجلد والأنسجة تحت الأدمة والعظام والمفاصل والأغشية السحائية meninges.
هستوبلازموزيس Histoplasmosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة إلى الجهاز الدوري والسطوح المخاطية والغدد فوق الكظرية adrenal glands.
باراكوكسيديومايكوزيس Paracoccidiomycosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة للجلد والأغشية المخاطية والجهاز الدوري والغدد فوق الكظرية.
كانديديزيس انتهازى Candidiasis opportunistic	إصابة سطحية (أي بثور على الفم والحلق thrush) وغزو موضعى عميق (مثل التهاب المريء) oesophogitis وانتشار عن طريق الدم hematogenous (مثل العيون والجلد والكلى والمخ).
كريبتوكوكوزيس (انتهازى) Cryptococcosis	يبقى الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو يتشر في الأغشية السحائية والجلد والعظام والعيون والبروستاتا Prostate.
الأسبرجيلوزيس (انتهازى) Aspergillosis	يظل الاستنشاق الرئوي موضعيا، أو تنتشر الإصابة، خاصة لدى المرضى المتسامحين مناعيا. يحدث تفرع في الشعب الهوائية، وغزو للبارانشيما وإصابة متشرة metastatic واسعة الانتشار. وتنتج أنواع أسبرجيللاس Aspergillus spp. سموما. ولالأفلاتوكسين aflatoxin علاقة بسرطان الكبد carcinoma ويدمر جليوتوكسين gliotoxin اللاقعات الكبيرة وخلايا - ت سامة الخلايا.

إن الاستعداد للإصابة بالإصابات السطحية مثل التي تسببها كانديدا أليكانز، تكون عادة نتيجة تبديل في الآليات الدفاعية للغشاء المخاطي، وتحدث عادة بعد استخدام مضاد حيوي، يحدث اضطرابا في الفلورا العادية، أو أن تكون نتيجة لتغيرات هرمونية. وقد بينت دراسات أجريت بمعمل المؤلفين أن الأفراد الذين لا يكونون مفرزين لمواد مجموعات الدم، يميلون إلى أن يكونوا أكثر استعدادا للإصابة بكانديدا أليكانز (انظر ص ٣٤٤). ويبدو من المرجح بأن مادة مجموعة دم لويس تكون مسؤولة عن ارتباط الكائن بخلاياه الهدف. وتدخل غالبا الفطريات إلى العائل بعد الابتلاع الخلوي باللاقعات الكبيرة، ومثل العديد من الممرضات داخل الخلوية، فإنها تستخدم مستقبلات المكمل الموجودة على غشاء اللاقعة الكبيرة. ويعتمد هذا على قدرتها على تنشيط المسار البديل للمكمل. ولا يطلق الارتباط بمستقبلات المكمل (كما هي مميزة عن مستقبلات الجلوبيولين المناعي) إنتاج المواد الأيضية للأكسجين المتفاعل reactive oxygen metabolites وبالتالي النشاط ضد الميكروبي.

وتعد التبديلات alternations في الاستجابة المناعية للعائل، مثلا كنتيجة للعلاج المثبط من الأسباب العادية لإحداث الإصابة الفطرية الجهازية. وتكون آليات المناعة الخلوية مهمة في الدفاع ضد مثل هذه الإصابات الجهازية.

التهاب حساسية الحويصلات الهوائية وفرط الحساسية

Allergic alveolitis and anaphylaxis

تم تسجيل أمثلة قليلة عن فرط الحساسية الرئوية pulmonary hypersensitivity للأنتيجينات الفطرية المستنشقة. وتؤكد وجود حالة المناعة، نتيجة العثور على الأجسام المضادة المرسبة في أمصالحهم. وكان أول هذه الاضطرابات التي تم التعرف إليها هو مرض رئة المزارعين farmers' lung والذي يمكن فيه بيان وجود أجسام مضادة ضد الأنتيجينات المشتقة من القش المتعفن mouldy hay. ومنذ ذلك الوقت وجد أن هذا الأنتيجين ما هو إلا مايكرومونوسورا فييني *Micromonospora faeni*. وقد بين عقب ذلك عمل أجري في إدنبرة Edinburgh المرسبات precipitins: أي الأجسام المضادة، ضد جراثيم أسبرجيللاس كلافاتاس *Aspergillus clavatus* لدى عمال البيرة malt workers

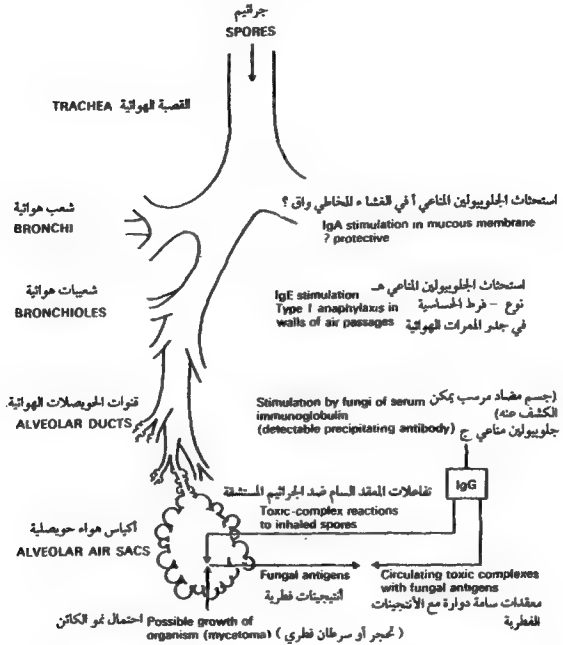
المعرضين لتركيزات عالية من جراثيم أسبرجيللاس كلافاتاس من الشعير الملوث .
ووجدت أجسام مضادة ضد كانيوسبورام كورتيكيل *Caniosporum corticale* في مصلى
عمال سلخ strippers قلف القيقب maple bark .

ومن المرجح بأنه عقب التعرض لتركيزات عالية من أي نوع للجراثيم الفطرية ،
فإن الأفراد سوف يتنجون أجساما مضادة مرسبة ، وبهذا يكون فرط حساسية رئوية ،
وقد يكون الأمر أكثر انتشارا مما تم التعرف إليه حتى الآن . وسوف يكون تفاعل فرط
الحساسية المستحث بوجود الأجسام المضادة المرسبة لشكل المعقد السام (نوع-٣)
مستحاثا لالتهاب رئوي منتشر بين فراغات الأنسجة diffuse interstitial والذي سمي
التهاب حساسية الحويصلات الهوائية allergic alveolitis . ويمكن أيضا لبعض
الأنثيجينات المسؤولة عن هذا الشكل من فرط الحساسية أن تستثير provoke لدى الأفراد
ذوي الاستعداد استجابة فرط الحساسية anaphylactic (نوع -١) المثلة بالربو الرئوي
pulmonary asthma . فإذا كان لا بد أن يحدث النمو الفطري في الرئات ، كما هو في
حالة أسبرجيللاس فيوميغاتاس *Aspergillus fumigatus* ، فإن المنتجات الأيضية للكائن
تسبب مزيدا من التحصين ، وتزيد من الأجسام المضادة المرسبة مع تكشف تراكم الخلايا
الالتهابية عند موقع الإصابة . ويوضح الشكل رقم (١٢ ، ٥) بعض العواقب الممكنة
للإصابة الفطرية التنفسية .

خلاصات Conclusions

يمكن أن ترى الآن التفاعلات بين الكائنات الدقيقة الغريبة ، والجهاز المناعي
للعائل على أنها نتيجة متباينات عديدة ، فيما يتعلق بكل من العائل (تحديد معقد التوافق
النسيجي MHC للاستجابة المناعية) والكائن الدقيق (مثل : قدرته على التداخل مع
الاستجابة المناعية) .

وإنه من الواضح أن تكشف استجابة مناعية مكتسبة ضد كائن دقيق ، ليست
ضمانا guarantee بأن هذا الكائن الدقيق سوف يزال على حين أنها قد تقدم وقاية غالبا ،
إلا أنه يمكن للاستجابة المناعية في بعض الأحيان أن تكون ضارة disadvantage للفرد



شكل رقم (١٢، ٥). رسم تخطيطي يبين بعض العواقب المحتملة، التي يمكن أن تنتج عن استنشاق الجراثيم الفطرية.

(مثل : إنتاج المعقد المناعي، أو إنتاج الساييتوكاينات مثل عامل تفرح الورم الذي يكون متورطا في إمرضية الملاريا المخية Cerebral malaria (ص ٢٩٧).

ويلخص الجدول رقم (١٦، ٥) والشكل رقم (١٣، ٥) الأنشطة الوقائية للجهاز المناعي، مع التطبيقات العامة لمختلف أنواع الكائنات الدقيقة، التي تمت مناقشتها في هذا الفصل.

جدول رقم (١٦، ٥). ملخص الاستجابة المناعية ضد الكائنات.

طور الاستحثاث Induction stage

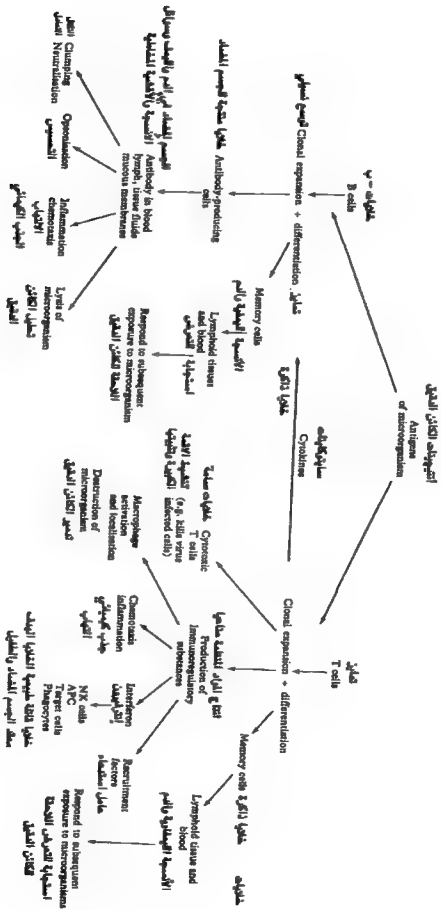
- ١ - يخترق الميكروب آليات المناعة الطبيعية، ويؤخذ بواسطة الخلية المقدمة للأنتيجين (لاقمة كبيرة، أو الخلية الشجرية).
- ٢ - الببتيدات المشتقة ميكروبيا المرتبطة مع جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، وذلك لتنفيذها لخلايا - ت CD4⁺.
- ٣ - يشارك إنترليوكين-١ من اللاقمة الكبيرة في استحثاث خلايا - ت CD4⁺ التي تنتج مستقبلات لإنترليوكين-١ وأيضا إنترليوكين-٢.
- ٤ - يمكن للخلايا الليمفاوية - ب أيضا أن تقدم الأنتيجين إلى خلايا - ت CD4⁺.

الطور الفعال - المناعة السائلة والوسيلة بالخلية Effector stage-humoral and cell mediated immunity

- ١ - يستحث الإنترفيرون المنتج حالة التضاد الفيروسي، ويستحث الخلايا القاتلة طبيعية، التي تهاجم الخلايا المصابة بالفيروس، ويمنع إصابة الفيروس للخلايا المجاورة.
- ٢ - تقتل خلايا-ت الخلايا المصابة بالمرضات داخل الخلوية.
- ٣ - تنتج خلايا-ت الليمفوكاينات التي تدمر الكائنات الدقيقة، وتستحث آليات الدفاع الأخرى.
- ٤ - يقتل الجسم المضاد الكائنات الدقيقة مع وجود المكمل، حيث يؤدي إلى التحسيس opsonization والابتلاع الخلوي ويغطي الخلية المصابة بالفيروس، ولذا فإنه يمكن للخلايا التي لها مستقبلات القطعة المتبلورة Fc (مثل: اللاقمة الكبيرة والخلايا القاتلة) أن تدمر الخلية المصابة (IgG, IgM) ويمنع IgA التصاق الكائنات الدقيقة بالسطوح المخاطية كما يستدعي IgE الخلايا الالتهابية بإطلاقه للوسائط من الخلايا الحليمية.
- ٥ - تهبط dampen down الآليات التنظيمية الاستجابة.

ملحوظة: يمكن أن يؤدي الإنتاج المفرط من السايوتوكاينات والاستحثاث غير الملائم لخلايا -

ت إلى ضرر الأنسجة، مثل: يمكن لإنترليوكين-١ أن يستحث الصدمة الدموية النشطة haemodynamic shock، والتأثيرات سامة الخلايا في خلايا بيتا في البنكرياس المنتجة للإنسولين insulin والتهاب المفاصل arthritis ونخر العظام osteoporosis. وينتج عن عامل تقرح الورم في وجود إنترليوكين ١ - إنتاج إنزيم كولاجينيز collagenase في سائل الوصلات، الذي يمكنه أن يدمر الغضاريف cartilages. وتستطيع خلايا - ت محللة الخلايا cytolytic أن تدمر الخلايا الكبدية المحتوية على لستيريا Listeria وخلايا شوان Schwann المحتوية على عصويات الجذام leprosy bacilli. ويبدو أن عامل تقرح الورم يكون مسؤولا عن إمراضية الملاريا المخية.



شكل رقم (١٣، ٥). ملخص دور خلايا ب.ت في الإصابة (العدوى).

طرق التطعيم العامة Common Vaccination Procedures

الفعالية والمخاطر Efficacy and hazards

إنه من المقبول بصفة عامة، أن إحدى الطرائق الفعالة في التحكم في انتشار المرض المعدي تتم بواسطة التحصين immunization بأنتيجينات مشتقة من الكائن المناسب. إن العزل والإنتاج الضخم لأنتيجينات معينة، التي تؤدي إلى مناعة وافية، إنما تعد صعوبة عظمى، لكن النجاح في هذا الحقل مع عدد من الكائنات الدقيقة شديدة الخطورة، قد مكن من التغيير الجذري لفرصها في إحداث المرض الواسع الانتشار في التجمعات. ويعد استخدام توكسويد toxoid الدفتيريا (سم toxin الدفتيريا المثبط) مثلاً يجب ذكره. وفي اسكتلندا Scotland، بلغ متوسط حالات الدفتيريا التي تمت ملاحظتها نحو ١٠٠٠٠ حالة سنوياً قبل عام ١٩٤٠م وعندما طبق instituted التحصين الواسع الانتشار، تناقصت بسرعة حالات حدوث المرض فيما بعد، مع استثناء تفجر وبائي outbreak في ١٩٦٨م شمل ٦ حالات، لم يسبق لأي منها أن حصن تماماً، ويمكن أن يقال فعلاً بأنه قد تم استئصال eradicated المرض. وقد سببت تفجرات وبائية متفرقة sporadic للالتهاب السحائي المينجوكوكي meningococcal meningitis قلماً في السنوات القليلة الأخيرة، خاصة في الحالات التي حدثت من سلالة ب-١٥ التي ظهرت في ١٩٧٠م. وعلى خلاف سلالات مينجوكوكساي أ وج فإن سلالات ب ليست من السهل أن تكون مولدة للمناعة immunogenic وقد تم حديثاً فقط تطوير لقاح مناسب، ولا يزال تحت التجريب undergoing.

ولاشك أن طرق التحصين ليست هي العامل الوحيد، الذي يسهم في تقليل نسبة المرض، والإماتة الناتجة عن المرض المعدي. إن مجموع معدل الموت للحمى القرمزية Scarlet fever والدفتيريا والسعال الديكي whooping cough والحصبة منذ عام ١٨٦٠م حتى عام ١٩٦٥م للأطفال حتى ١٥ سنة من العمر تين أن نحو ٩٠٪ تقريباً من التناقص الكلي عبر القرن المنصرم، قد حدث قبل الانتشار السريع للتحصين، واستخدام المضادات الحيوية. وربما يكون تحسين الظروف البيئية، وبصفة خاصة، مقاومة العائل العالية نتيجة لتحسن التغذية، عوامل عظمى من خلف هذا الانخفاض. أعطي مزيد من الاهتمام لأمان اللقاحات، ومن المتفق عليه بصفة عامة أن أعظم

الخطر من اكتساب الإصابة، إنما يظهر عند وقت إعطاء administration اللقاح. وتعد التعقيدات مثل الالتهاب المخي encephalitis بعد التطعيم بجذري الإنسان small pox، والتشنجات الحمية febrile convulsions بعد التطعيم بالسعال الديكي والتعقيد العصبي neurological عقب التطعيم بالسعار، ظواهر نادرة جدا. ولا يعتبر الخطر ذا وزن، مقارنة بالوقاية التي يمكن أن يعطيها التحصين ضد المرض نفسه. ومع ذلك، فالآن بدأ الاهتمام بخطر المشكلات الناجمة عن اللقاح. إن كثيرا من المسوغات لتطوير لقاحات جديدة، إنما هو التغلب على المشكلات الناجمة عنها. ويعتمد تطوير لقاحات جديدة أكثر نجاحا، على تحسين فهم آليات التنظيم المناعي المعقدة، التي تحمد المناعة الواقية، وعدم الاستجابة وضرر الأنسجة. وعادة ترتبط العديد من السايتركاينات بالمقاومة لمرض ما، كما تعد أيضا مسؤولة عن ضرر الأنسجة، وأحيانا تؤدي لتحسين التكاثر الفيروسي (انظر ص ٢٤٤).

ويجب أخذ هذه العوامل. في الحساب، عند تطوير اللقاحات في المستقبل.

تطورات جديدة New Developments

تصطدم معظم الأمراض المعدية بالأغشية المخاطية التي تكون محمية بالأجسام المضادة المنتجة موضعيا، وليست بتلك المنتجة جهازيا. وتعطى، في الوقت الراهن، معظم اللقاحات جهازيا بدرجة كبيرة، وليس عن طريق الفم orally بسبب مشكلة التكسير الإنزيمي في المعى. وقد تم إجراء تطورات جديدة لتخطي هذه المشكلة وفي استخدام حقيقة إن التحصين عن طريق الفم، يعطى استجابة من الجلوبيولين المناعي أ (IgA) عند السطوح المخاطية للقناة التنفسية، ومناطق أخرى مرتبطة بالجهاز المناعي المخاطي. وواحد من أكثر المداخل فائدة، هو استخدام تغليب encapsulation الأنتيجينات داخل دقائق قابلة للتحلل الأحيائي biodegradable مثل البوليمرات المشاركة copolymers من عديد دي إل - لاكتايد المشبوك مع الجليسرول Poly DL - lactide. glycerol إذ تحمي الدقائق الأنتيجين بعد بلعه، ويهدف توصيله إلى بطش باير Payer's patches. ويمكن التوصل إلى معدلات مختلفة للتحلل الحيوي للدقائق، وبذا يمكن توليد استجابة ثانوية بواسطة الأنتيجين المنطلق في طور متأخر. ولهذا قيمة كبيرة في

الدول النامية، حيث يكون التحصين المعزز booster immunization أقل تيسيراً عما هو عليه في المناطق المتقدمة من العالم. وتشمل تطويرات أخرى شبك coupling الأنثيبيجات لتحت وحدة ب B-subunit من سم الكوليرا إلى المتصل بالجنانجليوسايد ganglioside المعبر عنه على الخلايا ذات الأنوية، وباستخدام السلالات المضعفة attenuated من البكتيريا كناقلات vectors للأنثيبيجات البكتيرية والفيروسية المقدمة عن طريق الدمج عند جينات التشفير coding الملائمة. وهناك مدخل آخر لا يزال تحت التطوير، وهو إدماج الأنثيجين في معقدات محبة للدهون منشطة مناعياً lipophilic immune - stimulating complexes (ISCOMS) وهي التي تتكون لتقايا عند خلط الكوليستيرول cholesterol والصابونين saponin. وقد تم استحداث مناعة وافية في أنواع متباينة، ضد العديد من الأمراض الفيروسية (مثل إنفلونزا الخيول equine influenza) ومرض توكسوبلازمويس. ويمكن استخدامها للتحصين بالفم، ضد الأنثيبيجات البروتينية، ويبدو أن الصابونين يعمل كمعزز adjuvant ليحسن الاستجابة المناعية. ولا يزال التحصين بالحقن وبالفم مشاركة تحت الفحص، كطريقة لاستحداث مناعة جهازية ومخاطية.

وتشمل اللقاحات التي مازالت تحت التطوير لقاحات تحت الوحدة subunit التي تعزل بها عديدات الببتيد من المادة المعدية (مثل: فيروس التهاب الكبد ب hepatitis B والإنفلونزا)، ولقاحات ح ن د معاود الارتباط recombinant DNA التي فيها تخلق الأنثيبيجات بواسطة خلايا بدائية النواة prokaryotic (مثل إيشيريشيا كولاي أو الخمائر) أو من خلايا حقيقية النواة eukaryotic الدنيا (مثل الخلايا الليفية fibroblasts للفأر)، أو الناقلات معاودة الارتباط المعدية recombinant infectious vectors، التي يُغرز inserted فيها المورث genome من عامل معدّي (مثل: فيروس القوباء البسيط HSV والتهاب الكبد ب وفيروس الأيدز HIV) في ناقل vector هو فيروس فاكسينيا أو سلالة بي سي جي BCG لبكتيريا السل، أو الصورة الداخلية للأنواع المتميزة idiotypes التي منها تنتج الأجسام المضادة ضد النوع المتميز anti-idiotypic بحيث تحاكي المحددات الأنثيبيجية للمولد المناعي immunogen المطلوب (مثل: فيروس ريو reovirus وفيروس سينداي sendai virus وفيروس شلل الأطفال نوع ٢ والأنثيجين السطحي لفيروس التهاب

الكبدى ب HBs antigen، وأخيرا الببتيدات المخلقة المنتجة، بتخليق المحددات الأنتيجينية المتابعة (مثل: سم الكوليرا وشلل الأطفال). ومن المداخل المثيرة للاهتمام التحصين ضد إصابات سالونيللا، باستخدام الطفرات غير المنقلبة non-reverting mutants التي تكون محتاجة لبعض المواد الأيضية، مثل الأيضات الأروماتية aromatic metabolites. إن طفرة في سالونيللا تايفاي مع انتقاصات deletions عند أرو أ Aro A أو بيور أ Pur A إنما تحتاج إلى أيضات أروماتية وأدينين. ولايسبب بلع هذه البكتيريا أي تأثير معاكس adverse وهو يستحث كلا من المناعة الخلوية والسائلة.

الفيروسات Viruses

لا يمكن أن يتكاثر فيروس التهاب الكبدى ب (HBV) لدى الحيوانات المعملية، أو المزرعة الخلوية. ومن أجل الحصول على مادة فيروسية كافية للاستخدام كلقاح، فقد استخدم التنسيل الجيني gene cloning مع فيروس التهاب الكبدى ب المشتق من بلازما الإنسان. فقد تم تحضير البلازميدات معاودة الارتباط recombinant plasmids وذلك للتعبير عن الأنتيجين السطحي (HBs Ag) في إيشيريشيا كولاي E.coli وفي الخميرة ساكاروميسيز سيريفيسى Saccharomyces cerevisiae. ويمكن الحصول على أحسن محاصيل من الخميرة وشبه الأنتيجين الناتج المادة الطبيعية في الخواص الطبيعية والكيميائية. وقد أمكن إنتاج كميات أكبر من الأنتيجين الفيروسي، وذلك بغرز inserting المادة الوراثية الفيروسية في فيروس، يصيب اليرقات الحشرية caterpillars (فيروس باكيولو Baculovirus). وتستحث الخلايا الحشرية المصابة بالفيروس المبدل altered على إنتاج كميات من أنتيجين فيروس التهاب الكبدى، والذي تجرى له في الوقت الراهن محاولات إكلينيكية Clinical. وفي مدخل آخر، وكناتج عن التحليل التتابعى sequencing للأحماض الأمينية لأنتيجين فيروس التهاب الكبدى ب السطحي (HBs Ag)، ومن ثم فقد تم تحضير مادة أنتيجينية مختلفة، ثم

ادمصاصها على الشب alum وقد تزايد استخدام ذلك خاصة للأفراد الذين يواجهون الإصابة بالفيروس، وبخاصة الذين يكونون على اتصال بالدم الملوث .

أثبت التحصين ضد فيروسات الإنفلونزا، بأن هناك مشكلة صعبة بسبب تحت الأنواع subtypes المتباينة من الفيروس التي تكون موجودة (ص ٢٣٤) . ولقد أثبتت تحضيرات لقاح فيروس إنفلونزا أ الممزقة disrupted أو المشطورة split المحتوية على الهيم أجلوتينين ونيورامينيداز، أنها أقل فعالية عن لقاحات الفيروس الكامل . ومع ذلك، فإن الوقاية تكون أقصر في الوقت (نحو سنة واحدة) عما تم التوصل إليه، بواسطة الإصابة الطبيعية (٤ سنوات أو أكثر) . وكما هو الحال بالنسبة لأنتيجينات الالتهاب الكبدي، فإن تقنيات التحليل التتابعي sequencing techniques قد أدت إلى إتاحة الحصول على الببتيدات القليلة oligopeptides ومن المأمول إمكان التوصل إلى التتابعات العامة، والتي توجد في مختلف تحت الأنواع الفيروسية، والتي يمكن بها استحثاث مناعة تقاطعية التفاعل cross - reactive immunity .

الملاريا Malaria

إن السياسة الجارية underway strategy لتطوير لقاح للملاريا، إنما هو التعرف إلى التكوينات الفوقية epitopes الواقية، التي ستستحث إما الأجسام المضادة المنشطة، أو خلايا - ت المنشطة . ويتراكم دليل يشير إلى أن خلايا - ت تؤدي دورا مهما في المناعة ضد الملاريا، ليس فقط كخلايا - ت مساعدة، ولكن كخلايا فعالة effector وبواسطة اللاقمات الكبيرة المنشطة وإنتاج الليمفوكاينات . وإحدى الطرق التي لا تزال تحت الفحص، عبارة عن غرز جينات أنتيجين سيركام سبوروزيت circumsporozoite في السالمونيلات . وتبين الفئران المحصنة بهذه الطريقة مناعة من خلية - ت الواقية في غياب الأجسام المضادة . إن أهمية الطحال في المناعة ضد الملاريا، مع تكشف وقاية للخلايا الدموية من الإصابة، قد تم حديثا التعرف إليها، لكن من غير المفهوم الآليات التي وراءها .

خصص كثير من الجهد، لتطوير لقاح سبوروزيت للملاريا . وقد ساعد كثيرا على التعرف، وتنقية الأنتيجينات البلازمودية استخدام الأجسام المضادة وحيدة

النسيلة . ويجب أن يؤدي التعرف إلى الأنتيجينات الواقية إلى إنتاجها على نطاق واسع ، واستخدامها كلقاح للملاريا . وكما هو الحال في الأنتيجينات الفيروسية المشار إليها أعلاه ، فإن استخدام تقنية ح ن د معاود الارتباط وتطوير لقاحات الببتيد المخلق في طريقهما للعمل . وبقي عدد من المشكلات يجب حلها ، مثل تكلفة إنتاج اللقاح وإمكانية الاحتياج لمعززات adjuvants لتحسين الاستجابة المناعية (وهي مشكلة تواجه العديد من تحضيرات اللقاح) ومستوى المناعة المطلوبة للأفراد المعرضين للإصابة . وحتى لو تحققت فقط مناعة جزئية ، فإنه من المرجح بأن مستوى انتقال الملاريا ، لا بد وأن يقل .

وهناك مدخل آخر يتضمن منع الانتقال ، يكون مبنيا على العمل حديثا على الفئران المحصنة ببروتين (Pfs 25) المنتج بواسطة طور الأوكاينيت Ookinete التي تتكشف في معي البعوضة . ويمكن للجسم المضاد أن يمنع انتقال الطفيل إلى عائل جديد . فإذا ما أمكن استحثاث مثل هذا الجسم المضاد لدى البشر ، فإنها يمكن أن تؤخذ بواسطة البعوضة في وجبة الدم تماما مع الطفيل . ويمنع الجسم المضاد لبروتين Pfs 25 الأوكاينيت من تكوين حويصلة cyst في معي البعوضة ، وبذا يمنع مزيدا من النقل . ومثل هذا اللقاح بالطبع لا يحمي الفرد المصاب ، لكنه يحمي الجماعة بمنع النقل .

الجذام Leprosy

إن المعرفة بالأحياء الجزيئية والتركيب الوراثي للمايكوبكتيريا mycobacteria يعد أقل تقدما بكثير عن العديد من الكائنات الدقيقة الأخرى . وإنتاج لقاح للمايكوبكتيريا بالهندسة الوراثية بحيث يكون محتويا على الأنتيجينات الواقية لم يتحقق بعد . وقد تم توسيع الجهد لتسهيل خلايا - ت من المرضى بالجذام ، الذين يظهرون مقاومة ضد المرض (مثل الشكل التيوبركلويد tubercloid form) ومن الأفراد المطعمين بلقاح مصنوع في الحيوان المدرع armadillos . ويبدو أن للخلايا المنسلة من كلا المجموعتين القدرة على التعرف إلى أنتيجين بالذات ، ولكن يبقى حتى الآن تحديد ، ما إذا كان هذان الأنتيجينان هما المسؤولين عن المناعة الوسيطة بالخلية أم لا . ونظر إلى أن نحو ١٢ مليوناً من الناس

يعانون من الجذام في أنحاء العالم، فإن التعرف إلى أنتيجينات المحصنة immunizing antigens وإنتاج لقاح باستخدام تقنيات معاودة الارتباط مطلوبان بشدة.

الكوليرا Cholera

لا تغزو واويات الكوليرا Cholera vibrios (وايشيريشيا كولاي مسؤولان عن الإسهال المستحث بالسم الداخلي endotoxin - induced diarrhoea) النسيج المعدي، لكنها تبقى في التجويف، أو تكون متصلة بالخلايا الطلائية. وبناء عليه، فإن IgA الإفرازي يمد بالدور الواقى الرئيسي، ويمكن بيان أنه يقي الفتران من إصابة تحد challenge للأعضاء ومطلوب البحث عن المادة الهدف في الخلايا الطلائية، لمثل هذه الأحياء الدقيقة، والتي يبدو من المرجح بأنها كربوهيدرات في طبيعتها، مثل فيوكوز fucose مرتبطا مع مواد مجموعة الدم.

ويعطي اللقاح المحقون من كامل خلية الكوليرا نحو ٥٠ - ٧٠٪ حماية لمدة ٣ إلى ٦ أشهر، على حين أن المرض الإكلينيكي يعطى وقاية لسنوات عديدة. وتتوجه جهود التطعيم ضد الكوليرا لاستحثات المناعة المخاطية mucosal immunity بتحضيرات غير سامة، تحتوي على أنتيجينات المولدة مناعيا immunogens الواقية مثل اللقاح المؤلف combined vaccine المحتوي على أنتيجينات التوكسويد toxoid والأنتيجينات الجسدية somatic.

ويؤمل من العمل الذي يجري في أستراليا وتنسل فيه جينات من بكتريا التيفويد والكوليرا في بكتيريا غير ضارة، إنتاج لقاحات أكثر فعالية، وأقل سمية عن تلك الموجودة المشتقة من البكتيريا الميتة. وقد تم بناء طفرات فيبريوكوليري *Vibrio cholerae* المنقوصة defective في قدراتها على الاستعمار colonization والتي قد تثبت بعد محاولات إكمالها، أنها مفيدة لأغراض التطعيم. قد تم أيضا إنتاج سلالات مضعفة، تنقصها جينات سم الكوليرا. وأثبتت هذه السلالات مع مزيد من التطوير، أنها لقاحات مرشحة مفيدة.

التريبانوسومات Trypanosomes

لقد ساعدت الدراسات التي أجريت على تريبانوسوما كروزي *T. cruzi* (المسؤول عن مرض تشاجاس الذي يصيب ١٠ - ١٢ مليوناً من البشر في أمريكا الوسطى والشمالية) في إنتاج لقاح ضد التريبانوسومات. وينتقل المرض بواسطة الحشرات الماصة للدم، وينقل الدم (٣٪) من المانحين في سان باولو بالبرازيل لديهم المرض و ١٠٠٠٠ - ١٢٠٠٠ حالات جديدة تظهر كل عام كلاحقة لنقل الدم) * ويوجد من بين أنتيجينات السطح من البروتين السكري للكائن، واحد يبدو أنه يكون متورطاً في اختراق خلايا البشر بالية تعتمد على التعرف إلى أن - أسيتايل - دي - جلو كوز أمين N-acetyl-D-glucosamine. إن إنتاج أجسام مضادة وحيدة النسيلة لمختلف أنتيجينات السطح هذه، وغربلتها screening التقسيمية بغرض التعرف إلى قدرتها على تثبيط إدخال interiorization† الطفيل، يجب أن يؤدي للتعرف إلى المادة الواقية من أجل الاستخدام في تقنية ح ن د معاود الارتباط وإنتاج اللقاح.

تطورات أخرى Other developments

من أكثر التطورات الجديدة إثارة، استخدام معاودات ارتباط فيروس فاكسينيا *vaccinia virus recombinants* التي تعبر عن الجينات المقدمة إليها بين العوامل المعدية الأخرى. وتشير نتائج الاختبارات التي تجرى على الفئران، بأنه يمكن التوصل إلى وقاية مع فيروسات الإنفلونزا والقوباء والسعار وضد فيروس الالتهاب الكبدي - ب في الشمبانزي chimpanzees.

وقد تم غرز جين الغلاف env. gene بفيروس الإيدز HIV الذي يشفر لبروتين الغلاف للفيروس داخل فيروس فاكسينيا، وقد ثبت - أنه مفيد للتطعيم ضد المرض. وقد تم تحويل بي سي جي BCG حديثاً بنفس الطريقة، لإنتاج لقاح للإيدز AIDS.

وتعتبر خدمات التحصين من بين كل الخدمات الصحية الأقل تكلفة، والأكثر كفاءة. وتقدر تكاليف تحصين طفل بالكامل، حيث تصل إلى ٥ دولارات أمريكية وهي قليلة، عندما تكون تغطية التحصين شاملة. ونحو ٥٠٪ من التكلفة تكون أجوراً

للعاملين، على حين أن تكلفة اللقاح ذاته تبلغ نحو ١٤٪. أما باقي التكاليف، فتعود إلى الأجهزة والتدريب وتكاليف التشغيل.

Antigens of Microorganisms الدقائق الكائنات الدقيقة

تعتبر الأنتيجينات البكتيرية والفيروسية شائعة الاستخدام في الممارسة الطبية، كوسائل لاستحثاث المناعة ضد المرض المعدي، مثل الجدري والدفتيريا والحصبة وشلل الأطفال وحمى التيفويد والعديد غيرها. وتوجد أربعة أنواع رئيسية من تحضيرات الأنتيجين التقليدية، أو اللقاحات vaccines.

السموم المضعفة (توكسويدات) Toxoids

وهي عبارة عن السموم الخارجية exotoxins للبكتيريا، مثل الدفتيريا وعصويات التيتانوس tetanus bacilli، التي تم تخويرها، وجعلها أقل سمية toxic بواسطة إضافة الفورمالين formalin أو بالتسخين اللطيف gentle. وتعطى إما في محلول، أو مرسبة بالشب alum. ويمكن الحصول على مناعة مفيدة لسنوات عديدة بهذه الطرق.

اللقاحات المقتولة Killed vaccines

تمثل اللقاحات المقتولة مزارع للكائنات مقتولة بالحرارة، عادة عند ٦٠م لمدة ساعة واحدة، أو بالتشعيع بالأشعة فوق البنفسجية ultraviolet irradiation أو بالكيماويات مثل الفينول phenol أو الكحول alcohol أو الفورمالين. ويمكن تحقيق وقاية ضد السعال الديكي، وشلل الأطفال، وربما الكوليرا عن هذا الطريق.

الأنتيجينات المعزولة من العوامل المعدية لللقاحات تحت الوحدة

Antigens isolated from infectious agents (subunit vaccines)

وكمثال على هذه عديد التسكر المحفظي capsular polysaccharide للكرويات الرئوية pneumococci. وقد بين عامل مشتر diffusable من باسيلاس أنثراسيس B. anthracis وتحضيرات من جدار السبحيات الكروية streptococci محللة الدم haemolytic أنها تستحث المناعة، لكن هذه التحضيرات، لم تعد في الاستعمال العام في الممارسة الطبية.

اللقاحات المضعفة الحية *Attenuated living vaccines*

وتصنع هذه من سلالات للكائنات، التي تكون قد فقدت شراسيتها *virulence* بتنميتها في المزرعة (مثل لقاح باستير ضد كوليرا الدجاج *Pasteur's chicken cholera*، الفصل السادس) أو لدى الحيوانات، عندما لا تكون الظروف مشجعة لنمو، وتكاثر السلالة الشرسة. ويمكن للسلالات التي تظهر، على الرغم من عدم قدرتها على إنتاج المرض، أن تستحث المناعة، وتعرف مثل هذه السلالات، بأنها كائنات مُضعفة *attenuated*. ويعتبر لقاح بي سي جي *BCG* (عصويات كالميت - جورين *Bacille Calmette - Guérin*) ضد السل *tuberculosis* ولقاح جلدي البقر *cowpox* ضد جلدي الإنسان *small pox* مثالين مشهورين لهذا النوع من اللقاح. ويستحث إعطاء سلالة من فيروس شلل الأطفال، عن طريق الفم مناعة قوية دون أن تتج مرضاً. وحيث ينتشر الفيروس من فرد لآخر، فهو بذلك يكون قادراً على إنتاج مناعة لدى الجماعة. وقد تم تطوير سلالة مضعفة من فيروس الحمى الصفراء، تم الحصول عليها من المادة الأصلية الشرسة، بالزراعة المطولة في المزرعة النسيجية *tissue culture*. كما تم أيضاً استخدام سلالات مضعفة من فيروس الحصبة، وقد أدى التطعيم بفيروس الحصبة الألمانية إلى تقليل مخاطر التشوهات الخلقية *congenital abnormalities* التي تنكشف لدى الأطفال من أمهات مصابات بالفيروس.

وقد تم في مجال الطب البيطري *veterinary medicine* بنجاح إنتاج لقاحات ضد حمى الهررة *canine distemper* والالتهاب الكبدي للنايات *canine hepatitis* ومرض النيوكاسل (شوطة الدجاج *fowl pest*) عند الدجاج.

الطرق الروتينية (الروتينية) *Routine Procedures*

يجب أن يعتمد تحديد العوامل المحددة، لانتخاب طرق التحصين لعشيرة معينة، على الظروف البيئية المحلية، وعلى الاعتبارات الوبائية *epidemiological*. ففي بريطانيا، يحصن الطفل أثناء السنة الأولى من عمره، بلقاح يحتوي على السموم المضعفة (توكسويدات) الدفتيريا والتيتانوس في توليفة *combination* مع المعلق المقتول لكائنات السعال الديكي (بورتيديلا برتوسيس *Bordetella pertussis*). ويعرف هذا باللقاح

الثلاثي triple vaccine وترجع كفاءته كعامل محصن جزئيا إلى التأثير المعزز adjuvant effect من مكون السعال الديكي . ويعطى شلل الأطفال الفموي oral poliovaccine في نفس الوقت .

وعند عمر ١٥ شهرا يعطى لقاح الغدة التوكفية mumps والحصبة measles والحصبة الألمانية rubella (MMR) وبذا فإنه سوف يبعد الحاجة لإعطاء لقاح الحصبة الألمانية للفتيات السليبات مصليا seronegative عند عمر ١٠ - ١٤ سنة . ويوضح الجدول رقم (١٧، ٥) برنامج مواعيد التطعيم بالمملكة المتحدة .

جدول رقم (١٧، ٥) . برنامج مواعيد المملكة المتحدة لتطعيم الأطفال .

العمر	اللقاح	ملاحظات
٢ - ٤ أشهر	دي بي تي DPT (الدفتيريا والسعال الديكي والتيتانوس) وشلل الأطفال بالفم .	يمكن حذف السعال الديكي إذا كان هناك تعارضات ٣ جرعات على فترات من ٤ أسابيع . لقاح حي .
١٥ شهرا	إم إم آر (الغدة التوكفية والحصبة والحصبة الألمانية	
٤ - ٥ سنوات	دي بي تي وإم إم آر (MMR, DPT)	دي بي تي على الأقل ٣ سنوات بعد أول جرعة وجرعة معززة قبل المدرسة إم إم آر إلا إذا سجل تاريخ إم إم آر للتطعيم به تعارضات .
١٠ - ١٤ سنة	الحصبة الألمانية (Rubella) .	الفتيات السليبات مصليا فقط (يمكن الاستغناء عنه عند استخدام لقاح MMR) .
	بي سي جي BCG	ليس قبل ثلاثة أسابيع بعد لقاح الحصبة الألمانية للأطفال السالين للسل أو المخالطين عند أي عمر .
١٥ - ١٨ سنة	التيتانوس وشلل الأطفال بالفم	جرعة تعزيز بعد سن المدرسة

أما في الولايات المتحدة الأمريكية، فتشمل التوصيات الرسمية للتحصين وقت الطفولة ثلاث جرعات ابتدائية من لقاح الدفتيريا/ التيتانوس/ السعال الديكي ولقاح شلل الأطفال بالفم عند فترات من ٤ - ٦ أسابيع، بدءاً من عمر ٢ إلى ٣ شهور. وتعطى جرعة تعزيز بعد استكمال سنة واحدة من المقرر الابتدائي. ولا يجب أن تعطى اللقاحات الحية للأفراد الذين تكون قدرتهم على الاستجابة للإصابة مختزلة، مثلما هو عقب العلاج بالإشعاع radiotherapy أو العقاقير المثبطة مناعياً immunosuppressive drugs أو الإسترويدات stroids أو للمرضى الذين لديهم حالات نقص مناعي immunodeficiency. فإذا كان الفرد لديه من سابق تفاعل موضعي أو عام ضد لقاح ما، فإنه يوجد خطر، ربما في تفاعلات أكثر شدة عند إعطائه الجرعة التالية. وللتفاصيل الكاملة عن برامج التطعيم الجارية وتعارضاتها، فعلى القارئ الاطلاع على الطبعة الحديثة، من موضح التكوينات القومي البريطاني *British National Formulary*.

توقيت التطعيمات Timing of vaccinations

عند مولد الطفل يكون مستوى الجلوبيولين المناعي (IgG) لدى الأم هو نفس المستوى لدى الطفل، والذي يمدّه بالوقاية ضد السموم البكتيرية. وببلوغ ٢ - ٣ أشهر يصبح المستوى أقل من نصف ما كان عليه وقت الولادة، ومن ثم فإن الطفل يبدأ في إنتاج IgG الخاص به. ويوجد IgM المنتج بواسطة الطفل (لا يمر شيء عن طريق المشيمة) قبل الميلاد ويصل تقريباً لمستويات البالغين بنهاية السنة الأولى. وعلى النقيض فإن IgA يرتفع فقط تدريجياً، ليصل قرب مستوياته لدى البالغين بعد عمر ١٤ سنة. ويمكن للطفل حديث الولادة أن ينتج الجسم المضاد لبعض الأنتيجينات، مثل التوكسويدات، وفيروس شلل الأطفال المثبط وفيروس شلل الأطفال المضعف، ولكن ليس ضد لقاح السعال الديكي الذي يفشل في إعطاء استجابة واقية، وربما تنتج عنه استجابة معطوبة للقاح الذي يعطى مؤخراً. ويمكن أيضاً للجسم المضاد الأموي maternal antibody أن ينتج عنه استجابة معطوبة ضد التطعيم مثل: وجود IgG أموية كافية ضد أنتيجينات الحصبة، التي تثابر لدى الطفل حتى نهاية السنة الأولى، والتي تتداخل مع الاستجابة ضد اللقاح. إن إعطاء اللقاح بواسطة الطريق التنفسي تُجَنَّب هذه التعقيدات. وقد تم

تطوير سلالات جديدة من لقاح الحصبة، والتي إذا أعطيت بجرعات مناسبة، حتى بعد ٦ أشهر من العمر، فإنها تتجنب التأثير المثبط للجسم المضاد الأموي. ويستجيب الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين بضعف لعديدات التسكر البكتيرية، مثل تلك الموجودة في هيروفيلاس إنفلونزي *Haemophilus influenzae* نوع ب (B) والكرويات السحائية meningiocoeci مجموعة ب (B) والأنواع المصلية serotypes لستريتركو كاس نيمو نيسي *Streptococcus pneumoniae*.

ظروف خاصة Special Circumstances

يمكن أن يعطى التحصين الواقي في مواقف، يكون فيها هناك خطر معين مثل إعطائه لجنتين مرتبطتين بالحصبة الألمانية أثناء الحمل، أو مخاطر العدوى من السفر للخارج، أو من مخاطر الوظيفة التي يمكن أن يكتسب منها إصابات معينة. ويبين الجدول رقم (١٨، ٥). المواقف التي عندها قد تطبق مثل طرق التحصين هذه.

التحصين ضد الحصبة الألمانية Immunization against rubella

يجب أن تحصن كل الفتيات السالبات مصليا قبل البلوغ puberty مباشرة بالفيرس الحي المضعف. ويجنب هذا خطر اكتسابهن المرض لاحقا، عندما يكن حوامل، حيث إن الحصبة الألمانية أثناء الحمل قد تؤدي إلى تشوهات malformations في الجنين.

الجدول رقم (١٨، ٥). المرض الذي يمكن أن يعطى فيه التحصين الواقي في ظروف خاصة.

للمخاطر على الجنين	للمخاطر المرتبطة بالهبة أو ظروف خاصة
الحصبة الألمانية	الجمرة الخبيثة
	الإنفلونزا
المخاطر على المسافرين	الغدة التوكفية
الحمى المعوية	الطاعون
الحمى الصفراء	حمى كيو
الكوليرا	السعار

<p>تيلاريميا (الطاعون) <i>Tularemia</i> التيفوس الالتهاب الكبدي أ، ب (تخصين سالب)</p>	<p>الجدري</p>
---	---------------

وقد تتعرض المدرسات، وهيئات دور الحضانة، والمرضات والأطباء الذين يرعون الأطفال في المستشفيات والعيادات الطبية إلى الحصبة الألمانية، وهيئات العاملة في عيادات متابعة الحمل antenatal clinics قد يكتسبون الإصابة ويمررونها لمرددات في الأطوار الأولى من الحمل. ويجب أن يقدم لهذه المجموعات تطعيم الحصبة الألمانية، إذا كانت الاختبارات المصلية الأولية سالبة. ومع ذلك، فكما أنه لا يجب إعطاء لقاح أثناء الحمل، فإنه يجب أن يؤخذ تأكيد من السيدات التابعات، لهذه المجموعة، بأنهن لسن حوامل، وأنهن يجب أن يأخذن احتياطات لمنع الحمل لمدة لا تقل عن شهرين بعد أخذهن اللقاح.

تطعيم المسافرين *Immunization of travellers*

يتعرض المسافرون لمخاطر العدوى، التي تتباين من دولة لدولة. وتوجد تنظيمات قومية وعالمية تجعل التطعيم ضد الحمى الصفراء والكوليرا والجدري إجبارية قانونياً statutory للأشخاص المسافرين إلى أو من أقطار، حيث تكون الأمراض فيها متوطنة endemic، أو حيث يكون الوباء epidemic قد ظهر حديثاً. وحيث إن التنظيمات عرضة للتغيير، فإن المسافر الذي يزور أي دولة حيث يكون قد حدث فيها مرض في السنوات الأخيرة، يجب أن يستفسر من سفارته عن شهادات التطعيم الضرورية، إذا كان هناك ما ينصح به.

ويجب أن ينصح المسافر بأن يبحث عن التحصين ضد أمراض أخرى، يمكن أن يصادفها (الجدول رقم ١٨، ٥). وقد لا يخشى المسافرون من أن شلل الأطفال والدفتيريا والتيتانوس، لا تزال أخطاراً معنوية في بعض الدول. وطلاب الطب الذين يتطوعون للعمل في الدول النامية، يجب أن يضعوا نصب أعينهم المخاطر المهنية النوعية، وأنه لا يزال حتى الآن من الممكن التحصين الصناعي السالب، ضد أمراض

معدية وضد الالتهاب الكبدي (أ)، ولكن يمكن الحصول على وقاية سالبة فعالة قصيرة الأمد (حتى ٦ شهور) تكتسب بحقنة من الجلوبيولين المناعي البشري المجمّع pooled . وتسري فعالية شهادات التطعيم الدولية بالحمى للصفراء لنحو ١٠ سنوات، وتصبح صالحة بعد أيام عقب التطعيم الابتدائي . وعلى التقيض، فإن شهادات التطعيم ضد الكوليرا تكون صالحة لمدة ٦ أشهر فقط . ولا تصبح صالحة بعد التطعيم إلا بستة أيام . ويجب تطعيم كل الأطفال غير المحصنين، ممن هم فوق ١٠-١٢ سنة والذين سيذهبون للمناطق الاستوائية ضد الحصبة .

المخاطر المهنية Occupational hazards

إن التحصين ضد الإصابات المختلفة التي ذكرت أعلاه، وأيضا ضد الالتهاب الكبدي ب والغدة النكفية وحمى كيو والطاعون وتيولاريميا والتيفوس، يمكن أن يقدم للعاملين بالمعامل وآخرين ممن هم في خطر نوعي .

وفي ضوء نجاح برنامج منظمة الصحة العالمية لاستئصال الجدري، فإن التحصين ضد الجدري، لم يعد مطلوبا بالمرة على الصورة الوتيرية .

ومتاح الجلوبيولين المناعي ضد الالتهاب الكبدي ب بعيار عال، من أجل الوقاية السالبة المؤقتة للعاملين بالعيادات، والمعامل الذين يتعرضون لاختراق الجلد تحت ظروف مرتبطة باحتمال نقل فيروس الالتهاب الكبدي ب؛ كما أن التحصين من أجل الوقاية prophylactic متاح الآن باستخدام الأنثيجينات المخلفة، أو تلك المحضرة بواسطة تقنيات ح ن د معاود الارتباط (ص ٣١٢-٣١٣) .

ويوصى بلقاح الجمرة الخبيثة لهؤلاء الذين يتداولون حوافر وعظام الحيوانات، إلخ . وبالمثل فقد تمت ممارسة التطعيم ضد أمراض البروسيللا brucellosis والليبتوسبايرا leptospirosis لدى الإنسان، لكن القيمة الوقائية للقاحات المتاحة لم تتأسس بعد ضد هذين الخطرين المهنيين .

ملاحظات على لقاحات خاصة Notes on special vaccines

الحُمى المعوية Enteric fever

يعطى لقاح «تاب» TAB وقاية مفيدة ضد حمى التيفويد، ولكن قيمته الوقائية ضد حميات الباراتيفويد paratyphoid لم تثبت بعد. وينصح السباح ورجال الأعمال وغيرهم، الذين يسافرون من دول في جنوب وغرب أوروبا، ومن أمريكا الشمالية إلى دول البحر المتوسط وأفريقيا وآسيا وأمريكا اللاتينية بأن يُحصَّنوا. ويكون ذلك إجبارياً لأفراد أغلب القوات المسلحة. وتُحذف مكونات الباراتيفويد من لقاح التيفويد، ويكون ذلك أقل ترجيحاً لإعطاء التفاعلات الموضعية والجهازية، التي تكون عادية جداً مع لقاح «تاب».

لقاح الحمى الصفراء Yellow fever vaccine

يعطى تحضير من الفيروس الحي المضعف، بواسطة الحقن وجرة واحدة تزود بالمناعة لمدة ١٠ سنوات.

لقاح الكوليرا Cholera vaccine

وهذا اللقاح عبارة عن مستحضر مقتول من واويات الكوليرا *cholera vibrios*. وتعطى حقتان تحت الجلد مع فاصل من نحو ٤ - ٦ أسابيع درجة من الحماية ضد فيبريو كوليري *Vibrio cholerae* وفيبريو التور *V. eltor* والتي تكون لسوء الحظ مؤقتة transient فقط. ويجب تحذير المرضى المسافرين إلى دولة، توجد بها الكوليرا من المخاطر حتى بعد التطعيم.

الالتهاب السحائي Meningitis

يوصى بلقاح عديد السكر المينيجوكوكي للمسافرين لحزام الالتهاب السحائي، في أفريقيا ونيودلهي ونيبال.

الإنفلونزا Influenza

إن اللقاحات المحتوية على فيروسات إنفلونزا أ، ب المثبطة بالفورمالين متاحة، لكن هذه تكون فعالة فقط ضد مدى محدود من المتغيرات variants الأنتيجينية للفيروس. وحيث يعود تفشي outbreaks المرض إلى العديد من سلالات الفيروس، والتي يكون أغلبها غير معروف، فإنها نادرا ما تستخدم روتينيا. وعند حدوث وباء ضخم بسبب سلالة واحدة من الفيروس، فإن برنامجا للتحصين على نطاق واسع، من المرجح أن يعطي درجة كبيرة من الحماية للمجتمع، اعتمادا على أنه لن يحدث تغير أنتيجيني غير متوقع من الفيروس المسبب. وإنه من الضروري أن أي لقاح، يستخدم في وقت تفشي المرض، يجب أن يحتوي على مكونات H (الملزن الدموي) و N (نيورا مينيديز) للسلالة السائدة. وقياسا على هذه الحالة، فإنه يمكن أن يعطى اللقاح لهؤلاء الذين على خطر خاص، مثل الناس المسنين، الذين يقيمون في دور الإيواء وأيضا للأطباء والمرضات.

ولقد تم تطوير لقاح تحت الوحدة subunit للإنفلونزا، تمت فيه معاملة فيروس الإنفلونزا بمنظف detergent ليرز المكونات السطحية ذات المعنى الأنتيجيني الأعظم (انظر أيضا ص ٣١٣).

لقاحات السعار Rabies vaccines

يوجد الآن لقاح منتج من خلايا بشرية ثنائية المجموعة الصبغية diploid cell vaccine ويمكن أن يعطى لحماية الأفراد الذين هم في خطر ومنهم: الذين يتناولون الحيوانات، والجراحون البيطريون، وهؤلاء العاملون مع الحيوانات التي تحت الحجر البيطري quarantined animals. وتتضمن معاملة ما بعد التعرض مقررأ من الحقن injections عند اليوم: ٣، ٧، ١٤، ٣٠، ٩٠ ولكن يمكن ألا تستمر، إذا ثبت أن المريض ليس في خطر. أما في حالات التعرض الشديد، فقد ينصح أيضاً بالتحصين السالب بالمصل المضاد للسعار.

الطاعون والتيفوس (المنقول بالقمل)

Plague and typhus (louse borne)

توجد اللقاحات متوافرة للاستخدام في حالة حدوث تفجر، وهي ذات قيمة، لوقاية أفراد الخدمات الطبية.

اللقاحات ذاتية التولد Autogenous vaccines

في وقت ما كان يعد تقدماً معاملة المرضى، الذين يعانون من إصابات مزمنة، خاصة تلك المعاملات المتعلقة بالجلد والقناة التنفسية العليا، بلقاحات محضرة من كائنات عزلت من الجروح. وقد ندرت المحاولات الإكلينيكية ويندر الآن عمل اللقاحات ذاتية التولد.

التحصين السالب Passive immunization

يمكن اكتساب المناعة السالبة ضد بعض الأمراض بحقن أجسام مضادة نوعية، يحصل عليها من مصل مريض في دور النقاهة convalescent patient أو من حيوان سبق تحصينه. وقد تساعد تلك الأجسام المضادة الدوارة الإضافية، التي تضاف لتلك التي قد تكون نتجت طبيعياً، في بتر curtail الإصابة، أو في معادلة سم وبدا تخفف المرض. وللتحصين السالب مساوئه، إذ أنه يمد فقط بوقاية مؤقتة temporary وإذا ما استخدم مصل حيواني، فإنه يكون عرضة لإثارة تفاعلات فرط الحساسية، التي تتراوح بين المضايقة البسيطة minor upset وفرط الحساسية anaphylaxis الشديدة.

وعملياً، فقد تم استغلال التحصين السالب بفعالية شديدة في الحماية prophylaxis أو لعلاج الأمراض التي تسببها البكتيريا، التي تنتج سموماً خارجية exotoxins، مثل الدفتيريا والتسمم البوتشولي botulism والكزاز (التيتانوس) والغنغرينا الغازية gas gangrene. وقد تم تحضير أمصال مضادة ضد البكتيريا الأخرى: فقد أصبحت الأمصال المضادة للنيموكوكسائي antipneumococcal sera متاحة فقط قبل استخدام السلفوناميدات sulphonamides مباشرة، والتي أثبتت أنها أكثر فعالية، وأقل خطورة وأرخص. أما اليوم، فإنه فيما عدا الأمصال ضد السموم antitoxic، فقد أصبح

استخدام الأمصال المضادة محدودا . وقد يصبح التحصين السالب أكثر فائدة في المستقبل ، خاصة للمنع prevention أو لعلاج الحالات التي ليس متاحا لها علاج فعال بالمضاد الحيوي . وتشمل الأمراض المعدية ، التي يمكن فيها استخدام الجلوبيولين المناعي في الوقاية من الالتهاب الكبدي أ وب والحصبة الألمانية وقاريسيللازومستر والتيتانوس والسعار . وتعتبر كمية الجسم المضادة المطلوبة صغيرة نسبيا ، وتخصر عادة بالترسيب بالكحول للمصل المناسب ، أو المصل المجمع pooled . وتبقى الحماية المستمدة بالحقن في العضل لهذه التحضيرات بين ٣ و ٦ أشهر ، ويجب أن تعطى قبل التعرض ، أو على الأقل مبكرا في فترة الحضانة . وقد تم علاج البكتيريا الشديدة ، في الدم septicaemia لدى المرضى بنجاح بجراحات كبيرة من الجلوبيولين المناعي البشري ، الذي أعطي في الوريد . وقد تم بموجبه مزيد من الجهود ، لتحسين هذا الشكل من العلاج ، وتعريف الأنثيجينات البكتيرية الواقية ، ومن ثم يمكن انتخاب الأمصال المضادة المناسبة .

التحصين السالب : الأم للجنين Passive immunization: mother to fetus

يحتوي لبن المرأة على عدد من العوامل ، التي لها تأثيرات في العوامل الميكروبية ، التي تشجع فلورا الأمعاء المرغوبة وتثبط الأخرى . وتشمل المثبطات الإنزيم المحلل lysozyme ولاكتوفيرين lactoferrin والإنترفيرون . و IgA الذي يوجد نحو ٨٠٪ منه إفرازيا ، في تركيز عال في لبن السرسوب colostrum - نحو ٦٠٠ مجم/ اليوم الأول لكنه يهبط إلى أقل من ١٠٠ مجم/ يوم عند اليوم الرابع . ويوجد أيضا Ig G و Ig M بمعدل ٨٠ ، ١٢٥ مجم/ اليوم على الترتيب ، ولكنهما يتناقصان بشدة عند اليوم الرابع . وقد بينت هذه الأجسام المناعية أنها تحتوي على أجسام مضادة ضد البكتيريا والفيروسات الممرضة للأمعاء . ويمكن تغذية الأطفال ناقصي الوزن لدى الولادة ، والذين لا تستطيع أمهاتهم أن تنتج لبن السرسوب ، بالجلوبيولين المناعي Ig G و Ig A المشتقين من المصل البشري .

التفاعلات وموانع الاستخدام Reactions and contraindication

عموما ، يجب أن يؤجل postponed التحصين بأي لقاح ، إذا كان المريض غير جيد الصحة مؤقتاً . وإذا كان يجب أن يعطى أكثر من لقاح حي ، فإنه يجب إعطاؤها

على فترات لا تقل عن ٣ أسابيع بينها . ولا يجب أن تعطى اللقاحات الحية للمرضى الذين تكون دفاعاتهم متسارحة compromised بوجود مرض سرطاني malignant أو المرض المزمن الشديد، أو النقص المناعي immunodeficiency ؛ ويشمل ذلك هؤلاء الذين يعالجون بالأستيرويد steroid و بالعلاج السام للخلايا . ولا يجب أن تعطى اللقاحات الفيروسية الحية، وبخاصة لقاح الحصبة الألمانية، أثناء الحمل .

ويجب أن تسأل المرضى، عما إذا كانوا قد تفاعلوا عكسيا adversily للقاح ما ويجب أن يؤخذ هذا التاريخ في الحساب قبل إعطاء اللقاح مرة ثانية . ويكون ذا أهمية خاصة، فيما يتعلق بلقاح السعال الديكي، وفي حالات التفاعلات ضد التحصين السالب بالأمصال المضادة غير المناظرة heterologous عندما قد يكون هناك خطر من تفاعل فرط حساسية خطير .

ويعتبر الاحمرار والانتفاخ عند موقع الحقن تفاعلات عامة ضئيلة . وكذا، فإن الحمى والصداع والتعب لمدة يوم، أو نحوه التي تحدث لدى بعض الناس، خاصة بعد اللقاحات المحتوية على سم داخلي مثل « تاب TAB » أو بعد سلسلة مطولة من جرعات لقاح الكوليرا . ويميل البالغون المحصنون للتفاعل بشدة عند التحصين للدفتيريا . وأن الأطفال الذين لهم تاريخ أو من عائلة لها تاريخ للتهيج المخي cerebral irritation للأطفال حديثي الولادة أو ميلاً للتشنج convulsions أو الصرع epilepsy أو سابقة تفاعل مع لقاح السعال الديكي يجب عدم إعطائهم مكون السعال الديكي للقاح الثلاثي ولكن يجب إعطائهم فقط توكسويدات الدفتيريا والتيتانوس .

مراجع مختارة

- Ada G L 1981 Controlling influenza epidemics. *Immunology Today* 2 : 219.
 Bell R, Torrigiani G (eds) 1984 New approaches to vaccine development. World Health Organization Schwabe, Basel.
 Blackwell C C, Weir D M 1981 Principles of infection and immunity in patient care, Churchill Livingstone, Edinburgh.
 Bloom B, Oldstone M B A 1991 Immunity to infection. *Current Opinion in Immunology* 3 : 453.

- Brook M G, Mc Ghee M F 1991 A guide to infectious diseases. Radcliffe Medical Press, Oxford.
- Coleman, R M, Lombard M F, Sicard R E 1992 Acquired immune deficiency syndrome. Fundamental immunology, 2nd edn. W M C Brown, Dubuque
- Frank M M 1989 Evasion strategies of microorganisms. Progress in Immunology 7 : 194.
- Ken-ichi A, Lee F, Miyajima A, Shoichiro M, Yokota T 1990 Cytokines : coordinators of immune and inflammatory responses. Annual Review of Biochemistry 59 : 783.
- Langer R 1990 New methods of drug delivery. Science 249:1527.
- Mc Adam K P W (ed) 1989 New strategies in parasitology. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Mandell G L, Dauglas R G, Bennett J E (eds) 1990 Principles and practice of infectious diseases, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Mastechy J 1987 The common mucosal immune system and strategies for induction of immune responses in external secretions. Journal of Clinical Immunology 7 :265.
- Mimms C A 1982 The pathogenesis of infectious disease, 2nd edn. Academic Press, New York and London.
- Mims C A White D A 1984 Viral pathogenesis and immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Playfair J H L (ed) 1990 Immunity to infection. Current Opinion in Immunology 2 : 345
- Roitt I M 1991 Essential immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Rosenberg Z F et al 1990 HIV and the immune system. Immunology Today 11 :176.
- Scott P, Kaufmann S H E 1991 The role of T-cell subsets and cytokines in the regulation of infection. Immunology Today 12 : 346 - 348.
- Stites D P, Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology. Appleton and lange, Norwalk, Conn.

الفصل السادس

علم الدم المناعي Immunohaematology

- الأهداف ● مجموعات الدم ● عدم التوافق لريزاس ●
- استجابة الأم للأنتيجينات الجنينية الأخرى ● نظم مجموعة الدم الأخرى ● أنتيجينات خلايا الدم البيضاء والصفائح ● مجموعات الدم أ ب صفر، الحالة الإفرزية والاستعداد للإصابة ● مراجع مختارة.

الأهداف

- عند استكمال هذا الفصل، يجب أن يتمكن القارئ من :-
- ١ - أن يرسم جدولاً لجهاز مجموعة الدم أ ب صفر (A B O) مبينا الأنتيجينات والمزونات الدموية المناظرة isohaemagglutinin الموجودة في المجموعات أ ب و صفر وأ ب.
 - ٢ - يعرف المانح العام
 - ٣ - يصف ظاهرة عدم التوافق لريزاس Rhesus incompatibility وكيف يمكن إبطال abrogated العواقب.
 - ٤ - يصف اختبار مضاد الجلوبيولين.
 - ٥ - يضع إطاراً لعواقب عدم التوافق في نقل خلايا الدم البيضاء.
 - ٦ - يعطي مثالاً لموقف يمكن فيه نقل الصفائح الدموية.

٧ - أن يعطي إطارا للعلاقة بين مجموعة الدم وحالة الإفراز والاستعداد للإصابة . إن المعرفة بمجموعات الدم لدى الإنسان والحيوانات ، كانت وثيقة الصلة مع التطور في علم المناعة . فقد لوحظت الفروق بين خلايا الدم الحمراء للحيوانات ، لأول مرة عند الماعز مبكرا في عام ١٩٠٠م عندما حصن إيرليش Ehrlich ومورجينروث Morgenroth ذكر ماعز قويا بواسطة لتر تقريبا من الدم ، ثم الحصول عليه من ثلاثة مواضع أخرى . وقد حلل المصل الذي حصل عليه من الماعز المحصن خلايا كل المواضع التسعة المختبرة عدا واحدة . ومع ذلك ، فقد كانت أهم النتائج بالنسبة لإيرليش أن خلايا الماعز المحصنة نفسها لم تتأثر كلية . وقد أثبت هذا - بالنسبة له - أن الحيوان لا يكون أجساما مضادة للذات autoantibodies ضد أنسجته الخاصة به ، والتي تحطم ذاته . وقد ترك ذلك لكارل لاندشتاينر Karl Landsteiner ، الذي وجد نفس الملاحظات على البشر ، ليحصل على الدراسة المفصلة ، لهذه الاختلافات الأنتيجينية . وقد كان أهم عمل للاندشتاينر عن المحددات المناعية للنوع الأنتيجينية نابعا من هذه الفترة ، ولا يزال ساريا حتى الآن كقيمة أساسية لمعرفةنا عن الأنتيجينات (الفصل الثالث) .

وقد أدت الدراسات المصلية على مجموعة الدم إلى تطوير تقنيات عديدة متنوعة ، لها تطبيقات واسعة في المشكلات المناعية من خارج هذا المجال . وأشهرها اختبار مضاد الجلوبيولين antigen test الذي حور بواسطة كومبس Coombs وشركاه ، وبالوسائل التي تحققت بها تقدمات ضخمة في العديد من فروع علم المناعة . إن دراسة نشوء أجسام مضادة لمجموعة الدم في المصل ، قد ألقت الضوء على الآليات ، التي تعمل على تكوين الأجسام المضادة الطبيعية . ويبيدنا عن هذه المساهمات لفهم المشكلات المناعية ، فإن للمعلومات عن مجموعات الدم تطبيقات مهمة في الوراثة ، وفي دراسات الطب الشرعي forensic .

وكما لوحظ في الفصل الخامس (ص ٢٣٧) ، فإنه يبدو أن موقف مجموعة الدم ، يكون مرتبطا بالاستعداد للإصابة ، مثل الكوليرا (مجموعة الدم صفر [O]) ، والسيلان gonorrhoea (مجموعة الدم ب [B]) ، وإصابات إيشيريشيا كولاي للقناة البولية (مجموعات أ [A] ، أب [AB] وليس من الواضح أسباب هذه الارتباطات ، ولكنها قد تكون لها علاقة بالتفاعلات التقاطعية cross - reactions بين ملزونات خلايا

الدم الحمراء المناظرة isohaemmoagglutinins أو الأجسام المضادة المناظرة Isoantibodies (انظر أدناه) وأنتيجينات الجدار الخلوي لمختلف الكائنات الدقيقة. وقد تقوم مثل هذه الأجسام الطبيعية بمنع blocking اتصال البكتيرة بالخلية الهدف (انظر أيضا ص ٣٤٤).

مجموعات الدم Blood Groups

أنتيجينات أ ب صفر والأجسام المضادة المناظرة ABO antigens and isoantibodies

تم وصف نظام مجموعة الدم أ ب صفر كنتيجة لبيان لاندشتاينر، لوجود أربع مجموعات محددة distinct لتفاعلات التلزن agglutination بين مجموعات دم البشر، وبين المصل العادي للبشر. وتعود اختلافات التلزن لوجود، أو لغياب المحدتين الأنثيجينيتين antigenic determinants أ و ب (A and B) على سطح خلية الدم الحمراء. إن التوافق combinations التي تنتج عن ذلك هي:

- ١ - وجود المحدد أ في غياب ب - مجموعة الخلايا أ.
 - ٢ - وجود المحدد ب في غياب أ - مجموعة خلايا ب.
 - ٣ - وجود كل من المحددين أ، ب - مجموعة خلايا أ ب.
 - ٤ - غياب كلا المحددين أ، ب - مجموعة خلايا صفر.
- وتحتوي الأمصال من الأفراد أيضا على أجسام مضادة، تستطيع أن تتفاعل مع، وأن تلزن في تركيز كاف، خلايا الأفراد الآخرين من مجموعات الدم المختلفة.

وتتكون هذه الأجسام المضادة الطبيعية natural أو الأجسام المضادة المناظرة isoantibodies في وقت قصير بعد الميلاد، ويبدو أنها قد استحدثت بالمحددات الأنثيجينية أ و ب الموجودة على الفلورا البكتيرية العادية للمعي. والأنتيجينات، التي لها نوعية مجموعة الدم واسعة الانتشار في الطبيعة.

وبالأخذ في الاعتبار لظاهرة التحمل tolerance المناعي، ومن حقيقة أن الفرد يكون متحملا لأنتيجينات الذات (الفصل التاسع)، فإنه يمكن رؤية الفرد على أنه سوف يستجيب فقط للأنتيجين، الذي لا يكون متحملا له فعلا. وبذا فإن فردا خلاياه من مجموعة دم أ سوف يكون متحملا للمحدد أ، وبناء عليه، فإنه سوف يستجيب

فقط ضد المحدد الموجود على فلورا المعى . ونفس المعنى صحيح بالنسبة للأفراد، الذين مجموعة دمهم ب حيث يمكنهم أن يستجيبوا فقط ضد المحدد أ .
ومن ثم، فإن الأفراد الذين تكون مجموعة دمهم أ سوف تكون لديهم أجسام مضادة مناعية لمجموعة الدم ب، أي أجسام مضادة ضد ب anti - B antibodies ، وأن الأفراد الذين تكون مجموعة دمهم ب سوف تكون لديهم بنفس الطريقة أجسام مضادة مناعية من أ anti - A isoantibodies . أما الأفراد الذين مجموعة دمهم صفر، والذين لا يكون جهازهم المناعي قد نشأ فيه تحمل tolerance سواء ضد أنتيجينات أ أو ب، فإنهم، كما هو متوقع، سوف يكون لديهم كل من مضادات أ، ب ضد منظمات التلزن anti A and anti B .isoagglutinins.

وتوجد أنتيجينات مجموعة الدم أ و ب ليس فقط على الخلايا الحمراء، ولكنها واسعة التوزيع أيضا في الأنسجة، فيما عدا الجهاز العصبي المركزي . كما أن نحو أقل من ٨٪ من الأفراد لديهم أيضا أنتيجينات (مناظرة لمجموعة دمهم) في سوائل الأنسجة والإفرازات (ماعدا سائل المخ والحبل والشوكي CSF) . وقد بينت الدراسات الكيميائية على هذه الأنتيجينات المتحصل عليها، بكمية من سائل الكيس المبيضي ovarian cyst fluid أنها عبارة عن بروتينات سكرية glycoproteins وأن الاختلاف بين مواد أ، ب إنما يكون محددا بطبيعة سكر مفرد، مرتبطا بالسكر الطرفي من سلسلة البروتين السكرى . ويفرز الأفراد الذين مجموعتهم صفر (0) سكرا بروتينا (مادة - ح H - substance) التي هي عبارة عن مادة تركيب السلسلة الأساسية، التي تشتق منها مواد أ و ب وذلك بإضافة السكريات الإضافية .

نقل الدم على ضوء علاقته بمجموعات أ ب صفر

Blood transfusion in relation to ABO groups

إن نقل الدم لفرد بخلايا دم من فرد، مجموعة دمه مختلفة يتج عند تعريض الخلايا المنقولة transfused لمناظر التلزن isoagglutinin - مضادة - أ أو مضادة - ب فيما عدا حالة خلايا المجموعة صفر، التي لا تحمل أنتيجين أ ولا أنتيجين - ب، فإن الخلايا سوف تتحطم مع إنتاج فقر هيموجلوبين الدم haemoglobinaemia في البول

haemaglobinuria. وعلى الرغم من أنه من الواضح أن أفضل إعطاء دم، إنما يكون فقط من نفس مجموعة المستقبل recipient فإنه في حالات الطوارئ emergency يمكن إعطائه خلايا مجموعة دم صفر. وبالرغم من أن بلازما الفرد الذي مجموعته صفر (ويطلق عليه في بعض الأحيان المانح العام universal donor) تحتوي مناظرات التلزن مضادة - أ ومضادة - ب، إلا أن هذه تتخفف diluted ببلازما المستقبل (يجب تخفيف لتر pint الدم إلى نحو ١ إلى ١٢) من أجل الحصول فقط على تأثير، لا يذكر عند إعطاء كميات كبيرة من الدم.

ولا يستطيع أفراد مجموعة صفر الذين يحتوى مصلهم على مضادة - أ ومضادة - ب من مناظرات التلزن قبول أي مجموعة دم عدا مجموعتهم. وحيث إن أي فرد من مجموعة أب لا يمتلك لا مضادة - أ ولا مضادة - ب من الأجسام المضادة المناظرة، لذا فإنه يمكنه أن يقبل دما من أي من المجموعات الأربع ولهذا فإنه يسمى المستقبل العام universal recipient.

وهذا المخطط الثابت نسبيا، يعد لسوء الحظ معقدا قليلا بوجود عدد من تحت مجموعات A subgroups (من المحتمل كلها خمسة) ومع ذلك، فإن أ_١، أ_٢ هما المهتمان من وجهة نظر نقل الدم. ومبين تكرار حدوث مجموعات أب صفر المختلفة لدى الأفراد البيض في الجدول رقم (١، ٦).

جدول رقم (١، ٦). توزيع مجموعات الدم لدى الأفراد البيض caucasians.

مجموعة الدم Bloodgroup	الدم المعدل Frequency	الأجسام المضادة المناظرة Isoantibodies
صفر 0	٤٣,٥ %	مضادة - أ (+ مضادة أ _١) ومضادة - ب
أ _١ A1	٣٤,٨ %	مضادة - ب
أ _٢ A2	٩,٦ %	مضادة - ب (وأحيانا مضادة - أ _١)
ب B	٨,٥ %	مضادة - أ (+ مضادة - أ _١)
أ _١ ب AB	٢,٥ %	لا شيء
أ _٢ ب AB2	٠,٨ %	لا شيء (وأحيانا مضادة - أ _١)

نظام مجموعة الدم ريزاس Rhesus blood group system

بعد هذا النظام ثاني أهم نظام بعد المجموعات أ ب صفر . وتوجد أنتيجينات مجموعة دم ريزاس (أر إتش Rh Blood group antigens) في خلايا الدم الحمراء لدى ٨٥٪ من الأفراد البيض و ٩٤٪ من دم السود Negroes. وأغلب أنتيجينات ريزاس شيوعا هي C,c,D,d,E,e ويبين الجدول رقم (٦, ٢) بعض مختلف التشاركات، التي يمكن أن توجد ومعدل لها لدى الأفراد البيض .

جدول رقم (٦, ٢) . تشاركات أنتيجينات ريزاس (Rh) ومعدلها لدى الأفراد البيض .

النمط الجيني genotype	المعدل	
CDe / cde	٣١,٧٪	
CDe / CDe	١٦,٦٪	
CDe / cDe	١١,٥٪	موجبة Rh
cDE / cde	١٠,٩٪	
cde / cde	١٥,١٪	سالبة Rh

ويجب أن تؤخذ مجموعة ريزاس لأي فرد في الحساب، لأغراض نقل الدم . ويعتبر من بين هذه الأنتيجينات أنتيجين D الأكثر قوة، على الرغم من أنه يمكن أن يحدث التحصين بواسطة D وفي نفس الوقت بواسطة C أو E . وقد تم وصف متباينة من D سميت "D" وأن الخلايا التي تحمل هذا الأنتيجين لا تتلزن بالأمصال الروتينية المضادة لـ D (anti - D) . ولأغراض نقل الدم فإن الأفراد المستقبلين الذين يحملون أنتيجين "D" يعتبرون سالبين لريزاس Rh - negative ، على حين أن المانحين في هذه المجموعة يعتبرون موجبين لريزاس Rh - positive .

إن نقل الإصابة بنقل الدم، قد أصبحت متزايدة الأهمية خاصة مع الانتشار على مستوى العالم لإصابات، مثل تلك المسببة بواسطة فيروس الإيدز HIV وفيروسات التهاب الكبدى . كما قد يمكن أيضا أن ينتقل فيروس مضخم الخلايا

cytomegalovirus ويعتبر هذا خاصة خطيراً بالنسبة للمرضى المتسامحين مناعياً. وللإصابات الأخرى علاقة بمناطق معينة، مثل تلك التي يسود فيها الملاريا ومرض شاجاس ومرض الحمى المالطية brucellosis ومرض الليشمانيا.

تفاعلات نقل الدم Transfusion reactions

يمكن أن يكون نقل كميات كبيرة من دم مجموعات A B O غير المتوافقة قاتلاً fatal على حين أن نقل الدم غير المتوافق، الذي يشمل مجموعات الدم الأخرى، يكون عادة أقل حدة. وتشمل الأعراض الإكلينيكية الحمى والقشعريرة، وألماً عند موقع الحقن ومؤخراً صعوبة التنفس dyspnoea وانخفاض ضغط الدم hypotension وآلام المفاصل. كما قد يصاحب التفاعلات الحادة الفشل الكلوي renal failure.

ويتسبب في تفاعلات نقل الدم المحللة للدم haemolytic معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد على غشاء خلية الدم الحمراء، مع تنشيط المكمل والكايينات. ويؤدي براديكينين bradykinin إلى خفض ضغط الدم، على حين أن خلايا الدم الحمراء المغطاة بواسطة C3b تزال بالابتلاع الخلوي، مما يؤدي إلى تحلل دموي خارج الأوعية الدموية extravascular كما تنشط أيضاً آليات التجلط مؤدية إلى تخثر coagulation داخلي للأوعية intravascular.

عدم التوافق لريزاس Rhesus Incompatibility

ترجع الأهمية الإكلينيكية لمجموعات ريزاس إلى قدرة خلايا الدم الحمراء للجنين الموجب ريزاس، على تحصين الأم السالبة لريزاس. ويحدث التحصين عادة عقب جرح trauma المخاض parturition وتكون نتيجته ألا تتكشف استجابة الأم المناعية، حتى الحمل الثاني second pregnancy. وتمر الأجسام المضادة للريزاس anti Rh - من الأم للجنين التالي عن طريق المشيمة، وتسبب تحليلاً دمويًا مدمراً لخلايا دمه الحمراء. وتعرف هذه الحالة بمرض التحلل الدموي للمولود حديثاً haemolytic disease of the newborn أو مرض خلايا الدم الحمراء القاتل erythroblastosis fetalis ولقد وجد منذ أول وصف للمرض أن نظم مجموعة أنتيجين الدم غير نظام ريزاس، يمكن

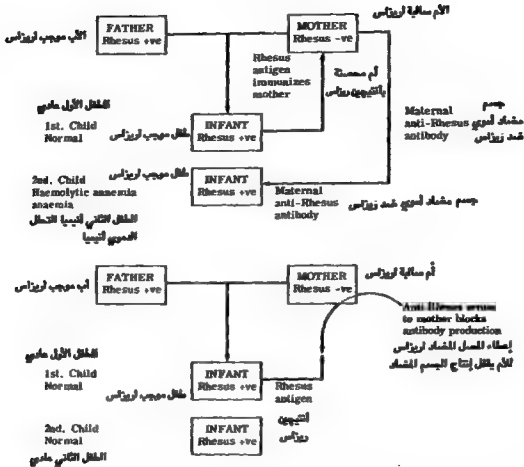
أن تكون مسؤولة عن هذه الحالة . فمثلا يمكن أحيانا تحصين أم من فصيلة صفر بالأنتيجينات الجنينية إذا كان الأب A_1 أو B أو $A_1 B$.

وتستلزم الطبيعة الخطيرة لمرض التحلل الدموي للطفل حديث الولادة تبديلا exchange كاملا لدم الطفل (نقل دم تبديلي exchange transfusion) لإزالة الجسم المضاد الأموي، أما الآن فقد خفف ذلك بمناورة manoeuvre مناعية ذكية . وتعتمد هذه على ملاحظة أن محاولة التحصين بأنتيجين في وجود جسمه المضاد النوعي تميل لتثبيط تخليق جسم مضاد ضد الأنتيجين المحقون . فمن المعروف على سبيل المثال، بأنه يجب تأخير تحصين الأطفال لبضعة أشهر بعد الميلاد، كي يسمح لمستويات الجسم المضاد الأموي بالهبوط .

ويمكن أن يكبح تماما تحصين الريزاس، إذا أعطي الجلوبيولين المناعي عالي التركيز المضاد للريزاس anti - Rh خلال ٧٢ ساعة بعد تعرض الأم لخلايا موجبة الريزاس . وفي حالة التعرف إلى عدم توافق للريزاس، فإنه في ضوء الخبرة الراهنة، يعطى جرعة صغيرة من الجسم المضاد ضد الريزاس للأمهات السالبات للريزاس بعد ٣ أيام من وضعها لطفل موجب الريزاس . ويبدو أن الجسم المضاد يثبط الاستجابة ضد أنتيجين ريّزاس، ربما يعمل انحراف diverting للخلايا التي تحمل الأنتيجين عن الأنسجة المكونة للجسم المضاد، أو ربما بتأثير التثبيط الرجعي feed back inhibition على الخلايا المكونة للجسم المضاد (الشكل رقم ١، ٦) .

الكشف عن الأجسام المضادة ضد ريّزاس The detection of anti - Rh antibodies

بعد معرفة الارتباط بين مرض التحلل الدموي للطفل حديث الولادة، والتحصين ضد الريزاس، فقد أصبح من الواضح جليا أن الطريقة القياسية لبيان الجسم المضاد ضد الريزاس - بواسطة التلزن المباشر لمعلق في محلول ملحي saline suspension من الخلايا موجبة الريزاس بواسطة المصل - لم تعد قادرة على إظهار وجود الجسم المضاد في نصف، أو ثلثي الأمصال المختبرة . وقد وجد حل للمشكلة، وذلك بواسطة إحلال محلول بروتيني مخفف، مثل ألبومين البقر bovine albumin محل محلول التخفيف من الملح العادي . وبذا يمكن بسهولة بيان تلزن مرثي في معظم الحالات .



شكل رقم (١، ٦). تخطيط يبين عاقبة التحصين للأم السالبة لريزاس بواسطة أنتيجين ريزاس من طفل موجب لريزاس. يمكن حدوث منع لذلك بحقن مصل مضاد لريزاس بعد وضع الطفل الأول.

وقد أصبح شكل الجسم المضاد المسؤول عن التلزن، والذي يمكن بيانه فقط في محلول مخفف diluent من البروتين باسم الجسم المضاد غير الكامل incomplete على عكس الجسم المضاد النشط في المحلول الملحي فيعرف بالكامل complete. والطريقة المهمة جداً الأخرى لبيان الأجسام المضادة غير الكاملة، هي اختبار مضاد الجلوبيين antiglobin test لكويمبس Coombs. ويمكن تحضير مصل مضاد في الأرانبي ضد الجلوبيولينات المناعية البشرية، الذي يمكن أن يستخدم ليتفاعل مع الخلايا الموجبة لريزاس المغطاة سابقاً بالجسم المضاد غير الكامل. ويمكن أن يسبب الجسم المضاد الثاني التلزن ببساطة، بواسطة ربطها مع جزيئات من الجلوبيولين المناعي مربوط إلى خلايا حمراء (ص ٤٢٠ والشكل رقم ٩، ١٠).

وإحدى مزايا هذه الطريقة إمكان استخدامها للكشف عن التغطية coating لدى الكائن الحي، الذي لديه خلايا موجهة لريزاس، وذلك بواسطة كميات قليلة من الجسم المضاد. فبعد أن تكون الخلايا قد غسلت جيدا، فإنها تخلط بمصل مضاد للجلوبيولين البشري، والذي سوف يسبب حدوث التلزن للخلايا مع الجلوبيولين البشري المتصل بسطوحها. ويعرف هذا الشكل من الاختبار، بأنه اختبار كومبس المباشر direct Coomb's test ويستخدم شكل آخر للاختبار للكشف عن الأجسام المضادة ضد ريزاس غير الكاملة في مصل المريض، الذي عرض لأنتيجينات ريزاس. إذ تخلط ببساطة الخلايا الموجهة لريزاس، مع مصل المريض، فإذا كان الجسم المضاد ضد ريزاس موجودا، فإن الخلايا سوف تتلزن، بالإضافة اللاحقة لمصل ضد الجلوبيولين البشري. ويعرف هذا التحور باختبار كومبس غير المباشر indirect Coomb's test.

استجابة الأم للأنتيجينات الجنينية الأخرى

Maternal Responses to Other Fetal Antigens

بالإضافة للاستجابة ضد أنتيجين ريزاس، فإن الأم يمكنها أن تستجيب لمجموعة أنتيجينات الدم الأخرى. إن الأمهات اللاتي ينقصهن أنتيجين الخلية الحمراء أ أو ب واللاتي تحملن جنينا يمتلك مثل هذا الأنتيجين، فإنه من المحتمل أن يتكشف لديهن مستويات مرتفعة من مضادة - أ أو مضادة - ب للملزمات المناظرة isoagglutinins. وتعتبر مثل هذه الأمصال مفيدة لأغراض تصنيف الدم bloodtyping، حيث إنها أمصال تحتوي على أجسام مضادة ضد الخلايا البشرية البيضاء مجموعة أ التي توجد عادة لدى النساء متعددات الحمل multiparous والذي يمكن أن يستخدم في تصنيف الخلايا البيضاء. وبالرغم من أن الحيوانات المنوية spermatozoa تحمل أنتيجينات التوافق النسيجي، إلا أنها نادرا ما تبدي قدرة على التحصين. ويحتمل أن يحدث تحصين الأم ضد الأنتيجين الجنيني عقب مرور الدم الجنيني (بنزقات دموية صغيرة) في مجرى الدم الأمومي، ويحدث بغالبية أكثر مع تقدم الحمل. ويمثل الحمل عضوا مزووعا متباينا allograft محتويا على أنتيجينات عالية التوليد المناعي potentially immunogenic من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC). وتصنع الأم كلا من الاستجابات المناعية

السائلية والوسيطه بالخلية، ضد هذه الأنتيجينات، لكن الجنين يعيش لأنه يبدو أن المشيمة تكون موقعاً متميزاً *privileged* مناعياً لا تسمح للخلايا الفعالة، أو للأجسام المضادة، أن تؤثر في الكشف الجنيني. ويبدو أن للمشيمة القدرة على امتصاص الأجسام المضادة ضد الجنين *antifetal* من دم الأم وأن أنتيجينات $H-2D$ ، $H-2K$ من النوع الأبوي، قد وجدت في مشيمة الفأر. ويوجد دليل على أن تفاوت *disparity* معقد التوافق النسيجي الأعظم، يكون مرتبطاً ببقاء الجنين. وتشارك النساء مرمزات الإجهاضات *abortions* في أنتيجينات أكثر من مجموعة الخلايا البيضاء البشرية (HLA) مع أزواجهن عما كان متوقعاً بالصدفة. ويعتقد بأن المشيمة تعد مسؤولة عن التوازن، عندما يكون هناك ميل لطرده الجنين وذلك «بالتسهيل» *“facilitation”* الذي يسمح ببقاء الجنين حياً طوال فترة حمله. وقد عرفت الدراسات الكيمو مناعية *immunochemical* على اثنين من تحت عشائر *sub-populations* للخلايا المغذية *trophoblast* على أساس التعبير عن قسم - ١ من مجموعة الخلايا البيضاء البشرية أ (HLA). وتكون الخلايا المقدمة من الحملات الزائدة *extravillous* من قسم - ١ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) على حين تكون الخلية المغذية الحملية *villous trophoblast* سالبة لقسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم، ويبدو أن الأجسام المضادة الأموية ضد الأنتيجينات الجنينية، حيث يكون الآباء غير متشابهين وراثياً، تقدم حماية للجنين. وقد استخدمت هذه النتيجة ببعض النجاح، لمنع حدوث الإجهاض المتكرر *recurrent abortion* حيث لا يوجد أي شذوذ واضح آخر، وذلك عن طريق تحصين الأمهات بالخلايا الليمفاوية الأبوية.

وقد وجد بروتين منظم للمكمل على غشاء الخلية المغذية سمي بروتين العامل المشارك *cofactor protein* ويبدو أن دوره هو تنظيم تنشيط المكمل عن طريق المسار البديل، وذلك بمنع تضخيم *amplification* ترسيب $C3$. وقد يؤدي عدد من المواد المصاحبة للحمل، مثل ألفا فيتوبروتين *alpha feto protein* و 17β *oestradiol* ومثبط إنزيم تخليق بروتاجلاندين *prostaglandin synthetase* وبيتا ١ مايكروجلوبيولين $\beta 1$ - *microglobulin* دوراً في تنظيم الاستجابة المناعية في الحمل. كما وجد أيضاً أن الخلايا القاتلة طبيعية، تكون غائبة من الأطفال حديثي الولادة

neonates . ولقد أصبح واضحاً تماماً أن درجة معينة من الغرابة foreignness قد تساعد فعلاً على التماسك البشري والتوالد viviparity . فقد وجد عامل قفل IgG (blocking factor) في المصل الأموي ، والذي يثبط الليمفوكاينات بواسطة الخلايا الليمفاوية الأموية المحسنة ضد الأنتيجينات على الخلايا المغذية ، والخلايا الليمفاوية الأبوية . وينقص النساء اللاتي تحدث لديهن إجهاضات متكررة recurrent abortions دون سبب معروف unknown aetiology عامل القفل . وقد نتج عن محاولات مبدئية ، تم فيها استحثاث عامل القفل بالتحصين بحقنات في الوريد infusions بخلايا دم بيضاء مجمعة نتائج مشجعة .

ويشير أحدث الأدلة لدى الحيوانات ، على عامل إنتاج المستعمرة (CSF-1) colony stimulating factor المنتج موضعياً ، أنه يكون مطلوباً لأجل حمل ناجح ، ربما أنه يعمل بتنظيم وظيفة الخلية المغذية وخلايا منشئات الدم haemopoietic في الرحم .

نظم مجموعة الدم الأخرى Other Blood Group Systems

في عام ١٩٢٧ وصف لاندشتاينر اثنين من الأنتيجينات البشرية هما M (M) و N (N) . ويمكن باستخدام أمصال مضادة ضد هذه الأنتيجينات ، تقسيم الأفراد إلى ثلاثة أنواع ، نصفهم لديهم نمط جيني genotype م ن ، ٢٨٪ ، ٢٢٪ على الترتيب لديهم أنماط جينية م م أو ن ن . وقد وجد مؤخراً أنتيجين زيادة هو أنتيجين ص S ، وتعرف المجموعة بنظام مجموعة الدم م ن ص . وتعتبر هذه المجموعة ذات أهمية إكلينيكية محدودة ، على الرغم من أن حالات قليلة من مرض تحلل الدم في الطفل حديث الولادة قد تم تسجيلها ، نتيجة عدم التوافق مع هذه الأنتيجينات .

وجدير بالملاحظة أن أنتيجين لاندشتاينر بي p يحدث تلزنا باردا cold agglutinin حيث وجدت بصفة طبيعية أجسام ملزنة باردة في نسبة كبيرة من نسبة العشرين بالمائة من الأفراد السليين لأنتيجين بي . ومن بين عدد نظم مجموعة الدم الموصوفة ، التي تشمل لوثيران Lutheran وكيل Kell ولويس Lewis وكيد Kidd ودفي Duffy وديجو Diego ، يجب أن يعطى ذكر خاص لنظام لويس ، لأن الأجسام المضادة التي توجد طبيعياً ضد أنتيجينات لويس ، تكون شائعة الوجود في المصل البشري . وهي قد تعمل

أحيانا كملزونات باردة، وقد وجد أحيانا بأنها سبب تفاعلات تحلل الدم المنقول. وتعتبر هذه الأنتيجينات فريدة في كونها ليست جزءا من تركيب خلية الدم، إنما هي أنتيجينات ذائبة، توجد في سوائل الجسم، التي تدمص على سطح خلية الدم الحمراء.

أنتيجينات خلايا الدم البيضاء والصفائح

Antigens of Blood Leucocytes and Platelets

كما سوف يناقش في فصل أنتيجينات إعادة زرع transplantation الأنتيجينات، فإن الخلايا البيضاء للدم لدى الإنسان تحمل أنتيجينات التوافق النسيجي (جزيئات HLA). إن ظهور أجسام مضادة ضد الخلايا البيضاء للمناع وأيضاً ضد أنتيجينات الصفائح تعد نتيجة شائعة بعد نقل الدم. وينتج عن هذا تدمير سريع للخلايا المنقولة، على الرغم من أن التحصين يحدث بغالبية أكبر عن تحصين مضادة الخلية الحمراء، إلا أن العواقب تكون أقل خطورة.

وتقع مجموعات الخلايا البيضاء والصفائح في نوعين: تلك التي لها أنتيجينات تشارك في عموميتها مع الخلايا الحمراء، وتلك التي لها أنتيجينات تكون مقصورة على الخلايا البيضاء والصفائح وخلايا نسيج آخر. وتعد مجموعة أنتيجينات الدم أ، ب هي الأنتيجينات التي تشاركها مع الخلايا الحمراء. أما المجموعة الأنتيجينية المهمة المقصورة على الخلايا البيضاء والصفائح، وخلايا النسيج الآخر، فهي نظام الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA).

ويتسبب غالباً عن التفاعل بين الأجسام المضادة المناظرة ضد الخلية البيضاء anti leucocyte isoantibodies والخلايا البيضاء المنقولة تفاعلات نقل دم حمية febrile ويمكن أن يرتبط حدوثها بعدد نقلات الدم المعطاة. وعلى الرغم من أن هذه التفاعلات لا تكون عادة خطيرة، إلا أنها تكون عديمة الفائدة للمرضى، الذين تكون نقلات الدم المتكررة لهم ضرورية.

ولنقل صفائح دموية طازجة ذات قيمة للمرضى، الذين يعانون من الاضطرابات النزفية haemorrhagic نتيجة لنقص الصفائح الدموية thrombocytopenia ونظرياً على الرغم من أن انتخاب الصفائح المتوافقة colmbatible يكون مستحياً، إلا أنه في

الممارسة يتم الحصول على الصفائح عادة من عدد قليل من المتبرعين، خاصة إذا كان هناك قرابة بالممنوحة له .

مجموعات الدم أ ب صفر، الحالة الإفرازية والاستعداد للإصابة

A B O Blood Groups, Secretor State and Susceptibility to Infection

كما لوحظ أعلاه أن عدم توافق أ ب صفر بين الأم والجنين يكون شرطاً مسبقاً لمرض التحلل الدموي للمولود الجديد، وأيضا للإجهاض التلقائي . كما سجلت ارتباطات أيضا بين مجموعة الدم ومتنوع واسع من العوامل المعدية . وبخاصة، ارتباط مجموعة الدم ب مع إصابات الأغشية المخاطية والقناة البولية، والقناة المعد معوية والقناة التنفسية . وتفرز مواد مجموعة الدم أ ب صفر لدى نحو ٧٥٪ من الأفراد في سوائل الأنسجة والإفرازات الأخرى، تحت تحكم من جين سائد مستقل عن الجينات المحددة لمجموعات الدم أ ب صفر . ولبعض العشائر نسبة أعلى من غير المفرزين -non secretors، فعلى سبيل المثال يوجد في أيسلندا Iceland نحو ٥٠٪ من غير المفرزين . وقد بينت دراسات في معمل المؤلف، أنه يبدو أن غير المفرزين يكونون متسامحين مناعيا . وتوجد نسبة أعلى من غير المفرزين بين النساء اللاتي يعانين من إصابات راجعة recurrent في القناة البولية عنه في التعداد العام . ونفس الوضع يعد صحيحا للأفراد الذين لديهم إصابات فمية، أو مهبلية vaginal مسببة إصابات بواسطة كانديدا أليكانز *Candida albicans* ونيسيريا مينتجائيتيس *Neisseria meningitidis* في أسكتلنده وأيسلندا ونيجيريا الشمالية . ولم تؤسس بعد أسباب هذا الاستعداد المتزايد من غير المفرزين، لمثل هذه الإصابات في الأغشية المخاطية .

ويشير الدليل الحديث إلى أن بعض فيروسات الجهاز التنفسي العامة، تكون أكثر ترجيحاً في إحداث المرض في المفرزين لأنتيجينات مجموعة الدم أ ب صفر، كما يبدو أن نقل فيروس الأيدز HIV من متبايني الجنس Heterosexual يحدث معدلاً أكبر في المفرزين . ويعدل أقل في غير المفرزين، وتشير نتيجة حديثة أخرى إلى أن غلاف فيروس الإيدز ربما يتسكر glycosylated بواسطة إنزيم ناقل السكر glycosyl transferase لمجموعة الدم أ وأن هذا يتداخل مع قدرة الفيروس على عدوى الأفراد من مجموعات

الدم الأخرى . واحتمالية أن ذلك يعود لوجود الأجسام المضادة ضد أ anti- A antibodi'es ويبدو من المرجح بأن الفيروسات تكون لها القدرة على تنشيط الجينات الخاصة بالإنزيمات الخلوية ، مثل إنزيمات ناقلات السكر التي تكون خلف هذه الظواهر .

مراجع مختارة

- BOWMAN J M 1988 The Prevention of Rh immunization. Transfusion Medical Reviews 2 : 129
- Huestis D W et al 1988 Practical blood transfusion. Little Brown, Boston Lewis J E , Coulam C B , Moore S B 1986 Immunologic mechanisms in the maternal - fetal relationship. Mayo Clinic Proceedings 61 : 655
- Mowbray J F et al 1985 Controlled trial of treatment of recurrent abortion by immunization with paternal cells , Lancet 1 : 941
- Race R R , Sanger R 1975 Blood groups in man , 6 th edn . Blackwell, Oxford Singh B , Gambel p 1982 Reproduction : protection and prevention ! Immunology Today 3 : 1
- Stites D P , Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and lange, Norwalk, Conn.

الفصل السابع

مناعة زرع الأنسجة

The Immunology of Tissue Transplantation

● الأهداف ● نظم زراعة الأنتيجين ● آليات طرد العضو المزروع ● زرع الأعضاء الإكلينيكي ● التثبيط المناعي ● مراجع مختارة.

الأهداف

- باستكمال هذا الفصل يجب أن يكون القارئ قادراً على :
- ١ - أن يصف ، بشكل تخطيطي نظم أنتيجين إعادة الزراعة transplantation لدى الإنسان والفأر وكيف يكشف عن هذه الأنتيجينات .
 - ٢ - تعريف المجموعة الأولى first - set والمجموعة الثانية second set لطرد النسيج المزروع graft rejection .
 - ٣ - وصف تخطيطي لدور الخلايا الليمفاوية والجسم المضاد السائلي في طرد النسيج المزروع .
 - ٤ - وصف مدخلين للتثبيط المناعي immunosuppression .

وتحتوي خلايا نسيج الحيوانات على تراكيب جزيئية، تكون نوعية لنوع أصل الخلية، التي إذا زرعت implanted في حيوان من نوع آخر، فإنها سوف تستحث استجابة مناعية. وتدمر هذه الاستجابة سريعاً الخلايا المزروعة، ويكون لها مميزات الاستجابة المناعية الابتدائية والثانوية، كما سبق وصفه بالنسبة للأنتيجينات بصفة عامة. وعلاوة على الأنتيجينات النوعية للنوع، فإنه توجد أيضاً اختلافات بين الأفراد الأحاديين من نفس النوع، لذا فإن نقل خلايا عضو بين الأفراد، يستحث نفس التفاعل المناعي. وكلما كانت العلاقة أقرب بين فردين من نفس النوع، كان مرجحاً أكثر بقاء الخلايا المزروعة. ففي حالة التوائم المتطابقة يكون البقاء مؤكداً. وفي سلالات الحيوانات داخلية التزاوج inbred خاصة الفئران، المكتشفة، بحيث تكون متطابقة، وراثياً، لذا فإنها تستخدم على نطاق واسع في العمل التجريبي على مناعة زرع الأعضاء. ويلخص الجدول رقم (١، ٧) المصطلحات المستخدمة في زراعة الأعضاء.

جدول رقم (١، ٧). مصطلحات زراعة الأعضاء (المصطلحات القديمة توجد بين أقواس).

العلاقة بين المانح والمستقبل	المصطلح المطبق على العلاقة	المقطع السابق للكلمة prefix المطبق على العضو المزروع أو الأنتيجين أو الجسم المضاد
من مختلف الأنوع	مختلف وراثياً Xenogenic (heterogenic)	غريب / دخيل Xeno- (hetero-)
من نفس الأنوع ولكن من تكوين وراثي مختلف من نفس السلالة داخلية التزاوج	متناظر وراثياً Allogenic (homologous) متماثلة وراثياً syngenic	متناظر - Allo- (homo -) متجانس / متماثل (iso -)
of same inbredstrain (متطابقة وراثياً)	(isogenic) (isologous)	(iso -) متماثل
نفس الفرد	Autologous	ذاتي auto

وتوجد في مجال الإنسان تقنيات جراحية surgical متاحة، لتمكن من زرع العديد من الأعضاء والأنسجة، ولكن لسوء الحظ، فإن نسبة عالية من الأعضاء المنزرعة ترفض بسبب الطرد rejection بواسطة استجابة مناعية، أو من تأثيرات جانبية تنتج عن محاولات كبح suppress الاستجابة المناعية، نتيجة لسمية العقاقير، أو لتأثيرها المحيط depressive على المقاومة للإصابة.

نظم زراعة الأنسجين Transplantation Antigen Systems

إن أول دراسات تقسيمية على الأنثيجينات المحمولة بواسطة الخلايا التي تحدث ما إذا كان النسيج المزروع سوف يطرد أم لا، قد أجريت على سلالات الفئران داخلية التزاوج inbred المعروف تكوينها الوراثي.

ولقد وجد بأن هناك العديد من الاختلافات الأنثيجينية بين الأنسجة من مختلف سلالات الفئران، وقد تم حصر عدد الأنثيجينات المفصلة المتورطة بما يتراوح بين ١٥ إلى ٥٠٠ في تجارب مختلفة. ومع ذلك فقد وجد أنه، تماما كما هو بالنسبة للنظام الأنثيجيني للخلايا الحمراء، فإن بعض الأنثيجينات تكون قوية جدا، والبعض الآخر يكون ضعيفا جدا. ويتم التحكم في أنثيجينات زرع الأنسجة transplantation أو ما تسمى أنثيجينات التوافق النسيجي histocompatibility للفأر بواسطة موقع إتش - ٢ (H-2) الوراثي لدى الإنسان بواسطة موقع الخلايا البيضاء أ HLA locus (انظر الفصل الثالث).

ويمكن التعرف إلى جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وتوصيفها بواسطة التنوع (التوب) النسيجي tissue typing. ويجرى هذا بواسطة مجموعة مجهزة panel من مختلف الأمصال المضادة وحيدة التخصصية للخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ monospecific HLA antisera وغالبا تكون من سيدات تميزن بالحمل المتعدد، أو باستعمال أجسام مضادة وحيدة النسيلة monoclonal التي تم تحضيرها ضد أنثيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ التي تزيد استعمالها.

ويجرى الاختبار على خلايا ليمفاوية من الشخص المراد تنويعها له، وذلك بتحضيرها مع مختلف الأمصال المضادة والمكمل. ومن أنواع المعايير الأخرى

استعمال الأجسام المضادة الوميضة، أو المرتبطة بالإنزيم fluorescent or enzyme-linked التي تم استخدامها أيضاً .

إن الزراعات grafts بين التوائم المطابقة identical siblings في الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ HLA تعتبر الأكثر نجاحاً، ولها فرصة أعظم للبقاء عما لو كانت بين HLA - A ، HLA - B ، من توافق الزراعات ، التي لا يلزم بالضرورة أن تكون متطابقة على المواقع الأخرى .

تصنيف الخلايا البيضاء Leucocyte grouping

تنوزع أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ HLA على اتساع في الأنسجة، لكنها غائبة من خلايا الدم الحمراء، التي تحتوي على أنتيجينات أ ب ح (ABH) .

ومن حسن الحظ، فإن خلايا الدم البيضاء تحمل كلها ما يعرف بأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) وعلاوة على ذلك يمكن الاختبار عن وجود، أو غياب أنتيجينات من النظام، باستخدام اختبارات التلزن، أو سمية الخلايا cytotoxicity (ص ٤٢٥) وفي الأساس فإن اختبار تلزن الخلايا البيضاء leuco - agglutination يجرى بخلايا بيضاء مفصولة عن خلايا الدم الحمراء من دم معامل بمضاد للتجلط anti coagulant . بعدئذ تستخدم أمصال مضادة نوعية ضد أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) لكى تلزن خلايا الدم البيضاء، وتقرأ الاختبارات تحت المجهر . ويجرى اختبار سمية الخلايا بمعلق نقي من خلايا الدم الليمفاوية، التي تخلط مع الأمصال المضادة لأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ في وجود المكمل، فإذا كانت الخلايا الليمفاوية تحمل الأنتيجينات المناسبة، فسوف يرتبط المصل المضاد، والذي في وجود المكمل، سوف يعطب غشاء الخلية . إن ناتج النفاذية permeability المتزايدة لغشاء الخلية، يمكن الكشف عنه عادة عن طريق أخذ صبغة إلى داخل الخلية . ويجري عادة التوافق matching بين المانح والمستقبل بالنسبة لأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) متضمنة جزيئات قسم - ٢ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وذلك قبل زرع الأعضاء grafting .

وعلى الرغم من التباين العظيم جدا بين بدائل alleles الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) للأفراد غير ذوي القرابة، إلا أنه مما يشجع أن نجد أن نحو ثلث الكلى من مانحين غير أقارب، تعيش لمدة عام، أو أكثر على الرغم من أن ثلثها تيين وظائف كلى عادية. وعلى الرغم من أن هذا النجاح الجزئي لا بد أن يعتمد إلى حد ما على استخدام العوامل الكابحة (المثبطة) مناعيا immunosuppressive agents، إلا أن الاختلافات في قوة أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) الفردية من المحتمل أن تكون مسؤولة جزئيا.

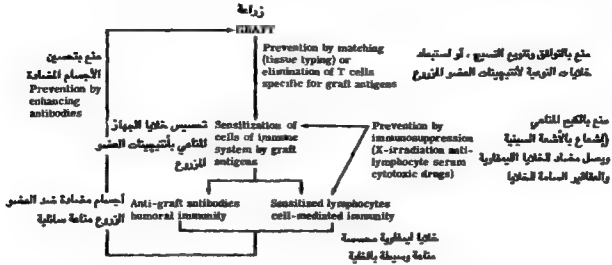
آليات طرد العضو المزروع (الشكل رقم ١، ٧)

Mechanisms of Graft Rejection

يعتقد بأن الخلايا المقدمة للأنتيجين الر حال passenger antigen presenting cells تعطي المؤثر الرئيسي لطرد العضو المزروع. ويشمل ذلك أيضا الخلايا المتشعبة dedritic ووحيدات الخلايا monocytes المعبرة عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم. وتقدم هذه الخلايا أنتيجينات العضو المزروع لخلايا - ت $CD4^+$ بمصاحبة إنترليوكين - ١١ interleukin-11 وتبديء initiate استجابة مناعية مع إنتاج خلايا - ت فعالة وخلايا بلازما. وتتكشف الخلايا الفعالة التي تدمر العضو المزروع من كل من تحت المجموعات $CD8^+$ و $CD4^+$ للخلايا الليمفاوية - ت. وبالإضافة للتأثيرات السامة للخلايا، فإن إنترفيرون جاما ينتج مما يؤدي لزيادة التعبير عن الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم، على نسيج العضو المزروع، مما يجعل العضو المزروع أكثر عرضة vulnerable للتدمير بواسطة الخلايا الفعالة.

يوجد نوعان أساسيان لعملية رفض العضو المزروع: (أ) ما يسمى استجابة المجموعة الأولى first set response الذي يحدث بعد نحو الـ ١٠ أيام الأولى من زراعة العضو من مانح لا تربطه به قرابة، (ب) استجابة المجموعة الثانية second-set-response الذي يحدث في نحو ٧ أيام في الحيوان، الذي استقبل سابقا زراعة عضو من نفس المانح الذي لا تربطه به قرابة. ويمكن مقارنة هذه الظاهرة لطرد العضو بالمجموعة الأولى والمجموعة الثانية للتحصين immunization الابتدائي والثانوي - إذ أن الاستجابة

المسرعة accelerated يكون سببها هو استحثاث الجهاز المناعي المحسس sensitized فعلا أو المبدأ primed .



شكل رقم (١، ٧). منظور تخطيطي لآليات الطرد ومنعها.

دور الخلايا الليمفاوية The role of lymphoid cells

يمكن نسيجيًا histologically بيان أن الأعضاء المزروعة التي تطرد، إنما تكون متخللة infiltrated بغزارة بالخلايا الليمفاوية وبأنه يوجد عطب شامل في الأوعية الدموية. وتوجد أنواع أخرى من خلايا الجهاز المناعي، مثل خلايا البلازما واللاقمات الكبيرة، حيث تكون أيضا مرتبطة بطرد العضو المزروع. ويمكن نقل القابلية لطرد الأعضاء بسهولة من حيوان ما إلى آخر بعملية تعرف بـ **النقل بالتبني adoptive transfer** للخلايا الليمفاوية من حيوان منيع (بمعنى: القادر على المجموعة الثانية لطرد العضو المزروع)، إلى مستقبل غير منيع من نفس السلالة داخلية التزاوج inbred. ويبدو أن للخلايا الليمفاوية القدرة على نقل هذه الإمكانية ability بكفاءة عالية قبل أن تصل مستويات الجسم المضاد قممتها its peak. وعلى عكس التوقع، فإنه يمكن بيان، باستعمال الخلايا المرقمة بالنظير المشع isotope - labelled، بأنه ليست الخلايا المنقولة هي التي تهجر إلى العضو المزروع ولكنها خلايا المستقبل. وفي الغالب، فإن الخلايا الليمفاوية تسكن home في الأعضاء الليمفاوية، حيث لا يوجد الكثير منها في العضو المزروع مقارنة بالمواقع الضابطة control sites.

ومما هو معروف عن مجموع الخلايا الليمفاوية الدوارة (ص ١٣٩)، فإنه يبدو من المرجح أنه توجد فرصة جيدة للخلايا التي لها قدرة خاصة على أن تتفاعل مع أنتيجين جاء ليتصل بها مع مثل هذه المادة الموجودة بالعضو المزروع أثناء عملية تدوير الخلايا الليمفاوية. وتعتبر الخلايا الليمفاوية للمانع والمحمولة كحالات في الوسط الدموي للعضو المزروع كمصدر لأنتيجينات الاستزراع *transplantation* والتي يمكنها أن تحسس العائل. إن إزالة APC من العضو المزروع يمكن أن يبين على أنه يشجع بقاء العضو المزروع فقط عندما توجد كمية قليلة من عدم التوافق الأنتيجيني *antigen incompatibility* ويكون عدم التوافق النسيجي مرتبطاً بالاستجابات المستحثة بواسطة APC للعائل، لذا فإن جزيئات قسم ٢- لمعقد التوافق النسيجي الأعظم تكون متورطة.

دور الجسم المضاد الدوار *The role of circulating antibody*

لا يمكن أن تنقل القدرة على طرد الأعضاء المزروعة من أحد الحيوانات لآخر بواسطة الجسم المضاد المحقون سليماً. ولا يستبعد هذا إمكانية أن الجسم المضاد يمكن أن يلعب جزءاً في طرد العضو المزروع بسبب أنه عند حقن المصل المحتوي على أحسن تقدير نحو ١٪ من الجسم المضاد النوعي، في المستقبل فإن عامل تخفيف الدم وسوائل الأنسجة يقللان إلي حد كبير إمكانية أن الجسم المضاد الواصل إلى موقع العضو المزروع سوف يكون بكمية مناسبة التركيز بحيث تؤثر في حيوية العضو المزروع. ومن السهل بيان أن لنفس المصل المحتوي على الجسم المضاد، القدرة على قتل الخلايا *cytotoxic* في المعمل في وجود المكمل، بالنسبة للخلايا المحتوية على أنتيجينات كان قد أنتج ضدها الجسم المضاد، ومع هذا، فإن هذا يعد موقفاً صناعياً ولا يدخل في حسابه تأثيرات التخفيف التي نوقشت أعلاه. إنه يبدو بأن الكلى المزروعة التي عاشت بعض الوقت، ربما شهراً أو سنتين، يمكن أن تطرد بواسطة الجسم المضاد الموجود بالمصل فقط من دون أي دليل على غزو العضو المزروع بالخلايا الليمفاوية. ويمكن الكشف عن ترسيبات الجلوبيولين المناعي والمكمل خاصة في جدار الأوعية الدموية. وعلى الرغم من أنه لا يمكن الكشف عند هذا الطور عن أية أجسام مضادة في المصل، إلا أنه بمجرد إزالة الكلى المطرودة فإنها تظهر سريعاً، مما يقترح بأن الأجسام المضادة كانت تزال بسرعة

بواسطة اتحادها مع أنتيجينات الكلى . وتطرد الكلية بتكشف التهاب وعائي vasculitis متقدم يؤثر على مصافي glomerular الكلية والأوعية الأخرى . ولقد عملت محاولات لاستعادة الجسم المضاد عن طريق الفصل elution من الكلى المطرودة المزالة من ٢٧ مريضاً . ولقد احتوت سبع من هذه الكلى على جسم مضاد يمكن استعادته recoverable ، ولقد اختلف هذا غالبا عن ذلك الذي وجد في مصل المريض ، مما يؤكد وجهة النظر التي ترى بأن الكلى المزروعة غير المتوافقة ترشح filter out الجسم المضاد بعيداً من الدوران .

دور الجسم المضاد المنتج موضعياً وعوامل الخلية الليمفاوية غير الجسم المضاد

Locally produced antibody and non - antibody lymphocyte factors

توجد احتمالية قوية جداً بأن الجسم المضاد المصنوع موضعياً في العضو المزروع بواسطة الخلايا الليمفاوية المتخللة infiltrating يوجد في تركيز عال كاف في المساحة المحيطة مباشرة بالخلية المنتجة للجسم المضاد كي تعطب الخلايا غير المتوافقة من العضو المزروع . ويمكن مقارنة هذا الموقف بالملاحظة التي تمت في المعمل مع تقنية رائقة جيرن Lerne plaque technique والتي يمكن فيها بيان أن الخلايا الليمفاوية تنتج جسماً مضاداً ضد خلايا الدم الحمراء للغنم التي تنتج حالة halo (حلقة) من تحلل الخلايا الحمراء في وجود المكمل . وفي الواقع ، فإن الخلايا الليمفاوية وخلايا البلازما التي تغزو الأعضاء المزروعة يمكن بيان أنها تحتوي على الجلوبيولين المناعي . ويأتي دليل على أن الجلوبيولين المناعي يتحد مع الأنتيجين أثناء طرد العضو المزروع عن طريق اكتشاف الهبوط في مستوى مكمل المصل .

ويوجد عدد من الطرق المباشرة الأخرى للتحتملة والتي فيها يمكن للخلايا الليمفاوية المتخللة أن تؤثر على بقاء العضو المزروع :

(أ) قد ينشط الجسم المضاد الذي تنتجه مختلف الوسائط الفارماكولوجية لتفاعلات فرط الحساسية المباشرة مثل الهستامين histamine (ص ٣٩٦) وسوف تؤدي هذه إلى تغيرات في الأوعية الدموية للعضو المزروع .

(ب) قد تطلق الخلايا الليمفاوية المتصلة بالأنتيجين ليمفوكاينات التي تستسبب تراكم اللاقعات الكبيرة في العضو المزروع.

(ج) يمكن لليمفوكاينات المنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسنة أن تؤثر على الخلايا الليمفاوية غير المناعية لتسلك بعدوانية تجاه الخلايا التي بالقرب منها وتستحث التأثيرات السامة خلويًا.

وقد بين دليل تجريبي أن نسبة منخفضة جداً بين الخلايا الليمفاوية المتخللة للعضو المزروع هي التي تكون متفاعلة نوعياً ضد الأنتيجينات المتناظرة *alloantigens* للعضو المزروع. وقد تكون اليمفوكاينات المفرزة بواسطة الخلايا الليمفاوية - ت المساعدة مسؤولة عن الهجرة والتكاثر للغالبية من الخلايا الالتهابية المتخللة. ويمكن تثبيط طرد العضو المزروع بإعطاء الكائن الحي *in vivo* أمصالاً مضادة ضد اليمفوكاينات. وتبين تجارب النقل بالتبني *adoptive transfer* في الفئران المستنزفة *depleted* من الخلايا الليمفاوية بأن خلايا $CD4^{+}$ تكون حرجة *critical* بالنسبة لطرد الجلد المزروع في الفئران. ومزيداً على ذلك، فإن حقن إنترليوكين - ٢ يمكن أن يحسن بشدة طرد القلب المزروع في الجرذان.

وقد تؤثر أنواع أخرى من الخلايا على طرد العضو المزروع وكما وجد فإن وحيدات الخلية واللاقعات الكبيرة تتراكم في أعداد كبيرة مبكراً في طرد الكلى المزروعة في الإنسان.

بناءً عليه فإنه يمكن أن يرى التفاعل ضد العضو المزروع على أنه يعتمد على سلاسل معقدة من الظواهر المرتبطة ببعضها البعض *interrelated*، بعض منها يكون مستحثاً نوعياً بواسطة الطبيعة الغريبة لأنتيجينات العضو المزروع. وتكون الظواهر الأخرى غير نوعية بالمعنى المناعي *immunological sense* وتحدث كجزء من العملية الالتهابية.

زرع الأعضاء الإكلينيكي Clinical Transplantation

أجري أول زرع كلى ناجح في عام ١٩٥٤ م. وقد شملت التحسينات في التقنيات استخدام العقاقير المثبطة مناعياً *immunosuppressive drugs* التي تقلل حدوث

التعقيدات . وقد حسن كثيرا استخدام العلاج بسايكلوسبورين cyclosporin والجسم المضاد وحيد النسيلة معدل النجاح . ومتاح الآن العلاج بزراعة الأعضاء مع ما يبدو من نجاح مرجح لزراعات القلب والكبد والبنكرياس ، وقد حول النظر نحو المرضى بالمرض المزمن chronic والمرضى المنهك debilitating من هذه الأعضاء . إن أغلب زراعات الأعضاء الناجحة ، هي تلك التي تجرى عند الطور المبكر للمرض .

ويعتمد انتخاب المعطى عادة على التوافق ، مع مجموعة الدم أب صفر وعلى الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (H L A) ويتم الاختبار بالتوافق التقاطعي cross-matching بين مصل المريض ونسيج المانح . وقد مكن التثبيط المناعي المحسن ، وطرق تهيئة الظروف السابقة على الجراحة preoperative نسيج المانح ، الذي يمكن استخدامه بحيث يشارك ، ٢ أو ١ أو لا شيء للأأنواع الأنتيجينية البسيطة نصفية النوع haplotypes مع المستقبل . ويرتبط نقل الدم العشوائي السابق للجراحة ، مع تحسين بقاء نقل العضو المتناظر allograft الذي يعتقد بأنه يعزى لتكثف خلايا - ت المثبطة T-suppressor cells أو إلى الأجسام المضادة ضد النوع الذاتي anti-idotype .

وقد نتج عن التقدّمات في تنويع التوافق النسيجي histocompatibility typing ومنع طرد العضو المزروع (G V H) graft-versus-host والرعاية المدعمة نجاح زراعة نخاع العظام للكثير من الأمراض التي كانت قاتلة سابقاً . إنه العلاج الضروري للعديد من النقص المناعي المشترك القاسي (S C I D) severe combined immune deficiency الذي يستخدم بدرجات متباينة من النجاح في الأنيميا غير السرطانية aplastic anemia وفي لوكيميا نخاع العظام myelogenous leukemia الحادة والمزمنة وفي لوكيميا الخلايا الليمفاوية lymphoblast leukemia .

وقد أظهرت الجهود المبذولة لاستخدام نخاع عظام من عائلة مانحة متوافقة جزئياً ، أو من مانحين غير أقارب متطابقة مظهرها phenotypically matched نجاحاً متزايداً . إن تقنيات التطهير بالاستبعاد purging techniques بمصاحبة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد الخلايا البيضاء السرطانية leukaemic neoplastic لا تزال في عملية تطوير .

ويبدو أن طرد زرع الكبد يكون نتيجة آليات مختلفة عن تلك التي تطرد الكلية .

ويعتمد انتخاب المانح أكثر على توافق مجموعة الدم أ ب صفر أكثر من تلك الخاصة بالخلايا البيضاء مجموعة أ (HLA). ويبدو أن للكبد القدرة على مقاومة الطرد الحاد، لكن الآليات غير مفهومة. وقد كان للعلاج بسايكلوسبورين تأثير أكبر في نتائج زراعة الأعضاء.

أما في زراعة القلب، فيعتمد تقويم نسيج المانح والمستقبل على تنوع الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA typing) وعلى الكشف عن أية أجسام مضادة ضد الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (anti-HLA). وقد يوجد تخلل من الخلايا وحيدة النواة mononuclear فى النسيج، إذا كان الطرد سيحدث بمصاحبة رسوم القلب الكهربية الشاذة electrocardiographic abnormalities. ويوجد ٧٠٪ نسبة الأحياء لمدة ٥ سنوات.

وتعد زراعات العظم الذاتية autografts، أو زرع الأعضاء الذاتية بمصاحبة زرع الأعضاء المتناظرة allografts هي الأكثر شيوعاً في زراعة الأنسجة. وتستحث الخلايا المزروعة المتناظرة إنتاج الجسم المضاد والمناعة الوسيطة بالخلية مع حدوث تدمير للعظم. وتحدث إعادة تكوين أوعية دموية عادة ببطء، ويتوضع الغضروف والعظم الجديد. وتفشل نحو ١٠٪ من الزراعات. ويندر استخدام التثبيط المناعي التقليدي في زراعة العظام. وتوجد تقنية جديدة في طريقها للتطوير والتي فيها يغطي عظم المانح باسمنت مكسر حيوي biodegradable cement الذي يغطي أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ (HLA) لوقت كاف، كي تفقد قدرتها الأنتيجينية antigenicity.

التثبيط المناعي Immunosuppression

يتضمن طرد العضو المزروع، كما لوحظ، تتابع عدد من الظواهر المنفصلة منذ بدء الاتصال مع الأنتيجينات الغريبة، مع اشتراك الجهاز المناعي للعائل في الطرد ذاته. وتشمل الخطوات تأسيس صرف ليمفاوي lymphatic drainage وإطلاق الأنتيجين، واتصاله مع خلايا الجهاز المناعي، وتكاثر خلايا الأنسجة الليمفاوية المكونة للجسم المضاد، والاستجابة الالتهابية وإطلاق الوسائط الفارماكولوجية والتأثيرات السامة خلوية من الخلايا الليمفاوية و/ أو الجسم المضاد على الأنسجة المزروعة.

منع التحسيس؛ التحمل لأنتيجينات العضو المزروع

Prevention of sensitization. tolerance to graft antigens

إن التدخّل مع أي من هذه الخطوات، من المرجح أن يتداخل مع عملية الطرد، وأحد أهم المداخل الجذابة، الذي لا يزال لسوء الحظ، حتى الآن عند الطور التجريبي فقط، هو التدخّل مع ما يسمى قوس الناقل إلى المكان afferent arc من عملية الطرد، المسمى التحسيس المبدي للخلايا الليمفاوية. فإذا كان ممكنا استحثاث التحمل المناعي لأنتيجينات التوافق النسيجي القوية للنسيج المزروع، بعدئذ. لا يمكن أن يحدث الطرد المناعي. ويمكن للحيوان المتحمل، على الرغم من أنه غير قادر على التفاعل ضد الأنتيجين، الذي هو متحمل له، أن يظل مستجيباً لأنتيجينات الأخرى، مثل العوامل شديدة العدوى كالبكتيريا - والفطريات أو الفيروسات؛ وهذا يتحاشى obviates واحدة من أعظم الصعوبات المرتبطة بطرق التثبيط المناعي.

بين ميتشيسون Mitchison (باستخدامه أنتيجينات بروتين المصل) أنه يوجد نوعان من التحمل tolerance (ص ٢٠٥) هو ما يسمى «تحمّل الجرعة العالية» high-dose "dose حيث يكون الجهاز المناعي زائد الحمولة overloaded بفيض excess من الأنتيجين وتحمل «الجرعة المنخفضة» low-dose حيث تعطى كميات ضئيلة minute من الأنتيجين. وعلى الرغم من أن العمليات الجزئية، التي وراء هذه الظواهر ليست مفهومة بعد، إلا أن ظاهرة التحمل بالجرعة المنخفضة، لها تطبيق قوي بالنسبة لمشاكل زرع الأعضاء. فعندما يكون ممكنا استخلاص أنتيجينات العضو المزروع نقية من النسيج، فإنه يمكن أن يجهز الفرد لقبول العضو المزروع، عن طريق استحثاث تحمل الجرعة المنخفضة الخاصة بالأنتيجينات المناسبة.

وقد تحقق بعض التقدم حديثاً في استحثاث تحمل نوعي ضد أنتيجينات زرع الأعضاء في الجرذان، وذلك بإزالة eliminating الخلايا الليمفاوية - ت التي تستجيب عادة ضد أنتيجينات العضو المزروع. وقد عمل ذلك بتحضير أجسام مضادة ضد مستقبلات خلايا - ت للأنتيجين T - cell antigen receptors. وهناك مدخل آخر، ذلك الذي يتضمن مستقبلات خلايا - ت وهو استحثاث التحمل، بواسطة الأجسام المضادة ضد النوع الذاتي anti- idiotypic antibodies الموجهة ضد المستقبل،

وبهذا يكون التعرف إلى العضو المزروع، بواسطة أنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) مقفولا .

وهناك مدخل آخر لاستحثاث التحمل للعضو المزروع، عن طريق الحقن المتكرر لجرعات ضخمة من المصل، في الجرذان حديثة الولادة. إذ أن المصل يحتوي على كميات صغيرة من أنتيجين التوافق النسيجي، ويعد هذا كافيا بالنسبة للجرذان حديثة الولادة، لاستحثاث تحمل مستديم ضد زراعات معينة من الجلد مثل تلك التي تين اختلافات قوية في التوافق النسيجي بين المانح والمستقبل. ومن الواضح أن القيمة العملية لهذا المدخل تعد محدودة، بسبب حاجة التحمل المستحث إلى حيوانات حديثة الولادة. وقد أظهر مستقبلو الأعضاء المزروعة الذين تلقوا سابقا نقلات دم تحسنا في بقاء العضو المزروع. ولا تزال آلية ذلك غير مفهومة. لكن يحدث أغلب التحسن المعنوي، عندما يكون التطابق بين المانحين والمستقبلين جيدا، بالنسبة لأنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC).

وهناك مدخل آخر ربما تكون له معان مهمة لزراعة الأعضاء، وهو لا يزال مقصورا على الدراسات لدى الفئران البالغة، يشير إلى إمكانية استحثاث التحمل لأنتيجين ما دون أن يشبط على الدوام القدرة الكلية للجهاز المناعي. وقد أجرى ذلك بحقن الفئران بالجسم المضاد وحيد النسيلة الموجه إلى الخلية - ت المساعدة (مضادة سي دي - ٤ anti CD4) في نفس الوقت، الذي حقن فيه الأنتيجين. وبعد فترة قصيرة من الشيط الكلي غالبا تستعاد عشيرة خلية - ت وقد وجد أن الحيوان يتحمل كلا من مضادة سي دي - ٤ والأنتيجين الذين حقن معها. فإذا ما تم توسيع هذه التقنية بالنسبة للبشر، فإنه قد يمد طريقا لاستحثاث تحمل زرع الأعضاء دون فقد للوظائف المناعية الأخرى. وقد أجريت المحاولات التجريبية حديثاً في الفئران، لاستحثاث تحمل زراعة الأعضاء بواسطة الحقن داخل الغدة الزعترية intrathymic. وتقدم هذه وغيرها من المداخل، التي تتضمن قطع interruption مسارات الساييتوكاين، استراتيجيات مستقبلية ممكنة للتحكم في الطرد.

التحسين (التعزيز) المناعي Immunological enhancement

توجد ظاهرة أخرى ذات علاقة relevant للحفاظ على الأعضاء المزروعة غير المتوافقة، تلك هي «التحسين المناعي» "immunological enhancement". ويحدث ذلك بواسطة الجسم المضاد المنتج ضد أنتيجينات العضو المزروع، الذي يمكنه تحت ظروف معينة أن يحمي العضو المزروع من المهاجمة، بواسطة خلايا الجهاز المناعي. وقد استخدم هذا النظام بنجاح في الجرذان التي نقل إليها زراعات كلى غير متوافقة، إذ كانت الحيوانات قد حصنت سابقا بنسج من المانح المتوقع prospective. وتظهر الأعضاء المزروعة وظيفة الكلى العادية لعام أو أكثر من ذلك. وقد طبقت هذه الطريقة في حالات قليلة من زراعة كلى الإنسان، وتقرح النتائج بأنه قد يكون لهذه الطريقة قيمة عظيمة مستقبلا. وقد تتضمن الآلية تغطية خلايا العضو المزروع بجسم مضاد، غير مثبت للمكمل و/ أو الشيط المباشر لإنتاج الجسم المضاد بإزالة خلايا - ت المساعدة المغطاة بالمعقدات المناعية من الجسم المضاد، وأنتيجين العضو المزروع. واقترح آخر هو بتحسين (بتعزيز) ارتباط الجسم المضاد بالخلايا البيضاء الرحالة passenger leucocytes في العضو المزروع، الذي يعبر عن الأنتيجينات المناظرة alloantigens. لذا فإنها تزال وتفشل في استحثات استجابة ضد الأنتيجينات المناظرة. وسوف يحتاج خطر عطب الجسم المضاد للعضو المزروع استخدام أمصال مضادة (موجهة ضد أنتيجينات التوافق النسيجي) التي تكون قد عوملت، بحيث تزيل أي تأثيرات سامة للخلايا. ويمكن التوصل إلى ذلك باستعمال قطع الجسم المضاد (مثل قطع الارتباط بالأنتيجين Fab) التي لا ترتبط بالمكمل.

مداخل عملية Practical approaches

يوجد عمليا حتى هذه اللحظة ثلاثة مداخل رئيسية لمشكلة الشيط المناعي: (١) التشعيع بالأشعة السينية X-ray irradiation التي تضرب الأنسجة الليمفاوية وتبطل abolish الاستجابة المناعية، (٢) العقاقير المثبطة مناعية - مضادات المواد الأيضية antimetabolites والعوامل المضادة للالتهاب anti-inflammatory لمنع تكاثر الخلايا المكونة للجسم المضاد، (٣) طرق مناعية - المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocyte

(ALS) المنتج، على سبيل المثال، في الخيل، لمهاجمة الخلايا الليمفاوية مباشرة وتدميرها، من قبل أن تهاجم العضو المزروع.

العلاج بالمثبطات المناعية Immunosuppressive therapy

لمعظم العقاقير المثبطة مناعيا، التي تستعمل الآن القدرة على تثبيط الاستجابة المناعية غير نوعي. والهدف هو تطوير عوامل (عقاقير وأجسام مضادة وحيدة النسيلة وسائتوكاينات) تكون لها القدرة على أن تعمل على مكونات نوعية من الجهاز المناعي. ومن بين أكثر العقاقير المستخدمة شيوعا، الستيرويدات القشرية corticosteroids التي تكون فعالة في تثبيط العمليات الالتهابية والاستجابات المناعية. وتختزل الستيرويدات القشرية وقتيا transiently (٤ - ٦ ساعات بعد الحقن) أعداد الخلايا البيضاء الدوارة، وتزيد الخلايا المتعادلة، وتختزل الخلايا الليمفاوية ووحيدات الخلية والخلايا الإيوسينوفيلية الحمضية). وتعود الأعداد إلى طبيعتها بعد ٢٤ ساعة. ويتناقص إطلاق الإنزيمات المحللة للبروتين من الخلية اللاقمة (كولاجينيز collagenase ومنشط مولد البلازمين plasminogen activator) وفي العمل in vitro تعطى استجابات تكاثر الخلايا الليمفاوية lymphoproliferative التي يصاحبها اختزال في إفراز إنترليوكين - ٢ (IL-2). وتثبط اختبارات الجلد لفرط الحساسية المتأخرة، باستطالة أمد المعاملة. ويحدث أيضا اختزال في التعبير عن مستقبلات القطعة المتبلورة Fc والمكمل حيث تشارك في عطب النشاط الالتقائي phagocytic.

وتستخدم أربعة عقاقير سامة للخلايا إكلينيكيًا للتثبيط المناعي: سايكلوفوسفاميد cyclophosphamide وأزاثيوبرين azathioprene وميثوتريكسات methotrexate وكلورامبوسيل chlorambucil. وهي ليست انتخابية السمية للخلايا الليمفاوية، وتؤثر بدرجات متفاوتة في كل خلايا الجهاز المناعي (والخلايا المتكاثرة غير الليمفاوية) مؤدية إلى القابلية المتزايدة للإصابات الانتهازية oppurtunistic. وتشمل الآثار الجانبية نقصًا كليًا للخلايا pancytopenia، واضطرابات معد معوية، واختزال في الخصوبة. وتستخدم هذه العقاقير لعلاج أمراض المناعة الذاتية autoimmune بما في ذلك الأمراض الروماتيزمية rheumatic disorders.

ويعتبر سايكلوسبورين (الجدول رقم ٢, ٧) أكثر العوامل للمختارة للثبيط المناعي وله القدرة على أن يعمل على خلايا - ت المساعدة، دون أن يؤثر في وظائف خلايا - ت الأخرى والخلايا الليمفاوية - ب والخلايا الحبيبية granulocytes أو اللاقعات الكبيرة. وقد استخدم هذا العقار لمنع طرد العضو المزروع. ويبدو أن نشاطه الأكبر يكون في تثبيط تخليق إنترليوكين - ٢ (IL-2). وتعمل الأسترويدات القشرية وسايكلوسبورين تآزريا synergistically وقد ارتبط سايكلوسبورين مثل غيره من العقاقير سامة الخلايا، بسرطانات الخلايا الليمفاوية - ب B-cell lymphomas ويمكن أن تكون له تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS كما يمكنه أن يسبب مرضا للكبد والكلية.

جدول رقم (٢, ٧). سايكلوسبورين cyclosporin.

التأثير في خلايا - ت المساعدة	الاستخدامات
تثبيط إنتاج إنترليوكين - ٢ (IL-2)	
احتمال اختزال مستقبلات إنترليوكين - ٢	
عطب الكبد والكلية	التأثيرات
ضغط الدم العالي Hypertension	السامة
سمية الأعصاب Neuro toxicity	
متلازمة تحلل الدم الناتج عن البولينا	
Haemolytic uraemic syndrome	

وقد استخدمت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة للخلايا الليمفاوية antilymphocyte لتعكس طرد العضو المزروع، لعلاج تفاعلات العضو المزروع ضد العائل (GVH) عقب زرع نخاع العظام marrow transplants. ولا تعد الأجسام المضادة عديدة النسيلة polyclonal ضد الخلايا الليمفاوية انتخابية للخلايا الليمفاوية - ت كما أن الأجسام المضادة المتباينة heterologous يتم التعرف إليها على أنها بروتين غريب. ولقد استخدمت أساسا لمنع طرد العضو المزروع ومرض العضو المزروع ضد العائل (GVH).

وللمصل المضاد للخلايا الليمفاوية ميزة، وهي أنه يؤثر أساساً على الخلايا الليمفاوية المعتمدة على الغدة الزعترية *thymus-dependent* في الطحال والعقد الليمفاوية والخلايا الليمفاوية الدوارة في الدم. وينتج عن هذا تثبيط في الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية. وبناء عليه، فعلى حين أنه يثبط آليات طرد العضو المزروع، إلا أن المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ALS يترك الحيوان قادراً على إنتاج الجسم المضاد الدوار، ضد الكائنات الدقيقة المعدية ونواتجها. ومع ذلك، فإن الإصابات التي تسبب بعوامل داخل خلوية *intracellular* مثل الفيروسات، تعتمد فيها الوقاية على المناعة الوسيطة بالخلية (الفصل الخامس) لا تزال كاحتمالية معقدة في هذا الشكل من التثبيط المناعي، كما أن التحضيرات المختلفة من المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ALS قد تتباين في تأثيرها على استجابة الجسم المضاد. وعلاوة على ذلك، فإنه يمكن للمصل المضاد للخلايا الليمفاوية أن يدمر الصفائح الدموية، بسبب المشاركة مع الصفائح الدموية والخلايا البيضاء للأنتيجين والتي ربما تحتاج إلى سابق امتصاص مع معلقات الصفائح الدموية.

وقد تحدث تفاعلات فرط الحساسية *anaphylactic* بسبب الطبيعة الغريبة للبروتين، كما يحدث ألم شديد غالباً عند موضع الحقن. إن مشاركة المصل المضاد للخلايا الليمفاوية، مع خلايا نخاع العظام النوعية للمناع، قد أعطت نتائج واعدة عند استخدام الفأر كنموذج بالنسبة لزراعة الكلى.

إن التداخل مع نشاط إنترليوكين - ٢ (IL-2) بقفل مستقبلاته على الخلايا الليمفاوية - بمصاحبة الأجسام المضادة للمستقبل (anti-receptor) لا يزال تحت المحاولة، التي تشير إلى أنه يجب أن يعطى اعتباراً للوقف *interruption* مسارات السيتوكاين كاستراتيجيات ممكنة للتثبيط المناعي. وهناك مدخل آخر للتحكم في تفاعل خلايا الجهاز المناعي، مع الأعضاء المزروعة المتناظرة *allografts* هو التداخل *interference* مع جزيئات الالتصاق بالخلية *cell adhesion molecules* بواسطة الأجسام المضادة.

مراجع مختارة

Brent L (ed) 1991 Transplantation . Current Opinion in Immunology 3 : 707-757.

Mason D W , Morris P J 1986 Effector mechanisms in allograft rejection. Annual Review of Immunology 4: 119.

Stites D P , Terr A I (eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and Lange ,Norwalk , Conn.

الفصل الثامن

المرض السرطاني Malignant disease

- الأهداف ■ دليل على دور الآليات المناعية ● الفيرومات
- العكسية، الجينات السرطانية والأورام ● المناعة ضد الأورام ■
- أنتيجينات الورم ● آليات مناعية ● ملخص الآليات المناعية الفعالة
- العلاج المناعي للسرطان ● العلاج المناعي غير النوعي ● أشكال أخرى للعلاج المناعي ● مراجع مختارة.

الأهداف Objectives

- باستكمال هذا الفصل يكون القاريء قادراً، على أن:
- ١ - يعطي مثالين يوضحان نقص deficiency الآليات المناعية، في تكشف الأورام tumours .
 - ٢ - يعرف المراقبة المناعية immune surviellance
 - ٣ - يعطي مثالين لنوعين من التغير الأنتيجيني الموجود في الأورام .
 - ٤ - يعطي مثالين لعوامل، تستخدم في العلاج المناعي للورم، وطريقة عملها وقيمتها المحتملة .
 - ٥ - يصف ما هي المشاركة المرجح أن يقدمها الإنترفيرون للعلاج المناعي للورم .

- ٦ - يعرف العلاج المناعي غير النوعي للورم .
 ٧ - يعطي مثالين عن كيفية هروب الأورام من المهاجمة ، بواسطة الجهاز المناعي .
 ٨ - يحدد دور الجينات السرطانية oncogenes في توليد الأورام

tumourgenesis .

إن قدرة الخلايا العادية على التكاثف كاستجابة لفقد الخلايا ، يكون محكوما بصرامة خلال العضو ، أو النسيج . وفي بعض الحالات المرضية يتخطى exceeds المستحث stimulus لتكاثر الخلية ما هو مطلوب للتعويض replacement مؤديا إلى توسع عديد النسائل polyclonal expansion والانقسام المفرط hypertrophy للنسيج . وفي معظم الظروف ، فإن توسع النسيج وتكاثره المفرط ، يأتي تحت التحكم مع اختزال مستحث النمو . ولكي تتكاثر الخلايا بعيدا عن التحكم ، فإنها تحتاج إلى حالة تحول transforming event وبذا تستمر الخلايا الوليدة في التكاثر مستقلة عن التحكم الخارجي في النمو . ويوجد في البشر نحو ١٠٠ جين من شأنها التحكم في نمو الخلايا . فإذا حدث وتطفرت mutate حيث قد تتغير قاعدة مفردة من ح ن د DNA أو تفقد أجزاء بكاملها من الرسالة message . وتتغرز inserted جينات سرطانية فيروسية virus oncogenes معينة في ح ن د وهذه قد تعد مسؤولة عن الطفرات الضارة . وتحدث معظم الطفرات في الأجزاء من ح ن د التي لا تحتوي على تعليمات ذات معنى ، أو طفرات قد تؤثر في مساحات حرجة من ح ن د تكون ضرورية لبقاء الخلية .

وفى مناقشة للمغزى الأحيائي العام للتفاعلات المناعية في الحفاظ على تكامل النظم الخلوية للجسم ، أشار بارنيت Burnet إلى أنه لدى الإنسان ، الذي تتكاثر فيه باستمرار أكثر من 10^{14} خلية ، يوجد دليل كاف ، ليجعل من المرجح أنه عند أي موقع وراثي يحدث خطأ بمعدل يتراوح بين 10^{-6} إلى 10^{-7} لكل تكاثر . ويعنى هذا أنه لابد وأن يوجد في عشيرة خلوية ملايين عديدة من الأخطاء ، أو الطفرات التي تحدث في كل يوم من أيام الحياة . ويبدو من غير المصدق inconceivable أن الحيوانات متعددة الخلايا طويلة العمر المعقدة ، تكون قد تطورت ، إلا إذا كانت بعض الوسائل المتعاملة مع هذه الاحتمالية eventuality قد تطورت . ومع ذلك ، فقد تم التعبير ، حديثا ، عن وجود شك حول وجهة النظر هذه ، وقد اقترح بأن هذا الكشف اليومي للخلايا

السرطانية، ليس مدعما بدليل تجريبي، إذ أن التحول السرطاني التلقائي spontaneous malignant transformation في المعمل يبدو معتمدا أكثر على تفاعلات خلية بخلية، أكثر من كونها خاصة داخلية للخلايا المفردة.

ولقد تم تقدير الآليات المناعية في تثبيط الخلايا السرطانية، منذ عمل بول إيرليش Paul Ehrlich عند بداية هذا القرن، ولكنه فقط في الـ ١٠ سنوات الأخيرة، أو هكذا عندما بدأ علماء المناعة في إمالة اللثام unravel عن تفاصيل العمليات المناعية، التي من وراء التحكم في الأورام، كالتغيرات الأنتيجينية في خلايا الأورام ذاتها، ومدى الاستجابة المناعية وأنشطتها التي تظهر نتيجة لهذه التغيرات. ويتضمن علم مناعة الأورام tumour immunology المعرفة بالخواص الأنتيجينية للخلايا المتحولة transformed وقدرة العائل على شن mount استجابة مناعية، ضد مثل هذه الأنتيجينات. ويمكن لنمو الورم نفسه أن يكون له تأثيرات على الجهاز المناعي ويجب أن تؤخذ هذه في الحساب into account عند تصميم معايير علاجية مناعية، للتحكم في نمو الورم.

دليل على دور الآليات المناعية

Evidence for The Role of Immune Mechanisms

لقد سبق القول في الفصل الخامس عن الحدوث المتزايد للأورام في الفئران المستأصلة الغدة الزعترية thymetomized المستحدثة بالكيماويات المولدة للسرطان chemical carcinogens وبالقيروسات. ويبدو هذا مرجحا، بسبب نقص في آليات المناعة الوسيطة بالخلية، التي هي تحت تحكم الغدة الزعترية (ص ١٣٧). وبناء عليه، فإن الحيوانات حديثة الولادة، مستأصلة الغدة الزعترية thymetomized تكون غير قادرة على طرد زراعات النسيج غير المتوافق، ولا تعطى تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة لنوع السلين (تيوبركيولين) tuberculin. وتعتمد هذه الأنشطة على التفاعلية المناعية الكاملة الوسيطة بالخلية، والمعتمدة على الغدة الزعترية، وإنما هو غياب هذه التفاعلية reactivity الذي يسمح للخلايا الورمية بأن تتكاثر بلا إعاقة.

إن الدليل التجريبي المدعم لوجهة النظر هذه متنازع عليه conflicting. إذ يبدو أن استئصال الغدة الزعترية، يزيد نسبة حدوث أورام الجلد المستحثة ببعض الكيماويات

المولدة للسرطان وبالفيروسات ذات ح ن د DNA viruses. ومع ذلك، فيبدو أن استئصال الغدة الزعترية مبكراً، ليس له تأثير معنوي على تكشف الأورام التلقائية لدى الفئران، كما توجد تقارير عن تناقص حدوث السرطانات، مثل السرطان الورمي للأثداء mammary carcinoma لدى الفأر، عقب استئصال الغدة الزعترية. وبذا فتبدو تأثيرات استئصال الغدة الزعترية متباينة، وتعتمد إلى حد ما على عوامل أخرى، مثل العامل المسؤول عن تكشف الورم.

ومثال آخر، حيث يكون نقص آليات المناعة الوسيطة بالخلية مرتبطاً بتكوين الورم، تلك هي الحالة التي تعرف بمرض العضو المزروع ضد العائل - graft - versus - host وتنتج هذه الحالة بحقن خلايا الطحال في مستقبل، لا تربطه قرابة، وينتج عن تفاعل خلايا الطحال ضد العائل تدمير أنسجته الليمفاوية. ويمكن بيان ذلك باستخدام سلالتين داخليتين التزاوج من الفئران، مثل CBA، C57B الأسود، وحقن خلايا طحال أحد الأبوين في نسل مثل هذا التزاوج. وسوف نتعرف خلايا CBA المحقونة في CBA/C57B إلى مكون C57B لخلايا العائل الليمفاوية، على أنها غريبة، لكنها نفسها لن تطرد لأن المستقبل يحمل أنتيجينات CBA.

وينتج عن تدمير الأنسجة الليمفاوية للمستقبل، وبالتالي الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية، نقص في التحكم، في تكاثر الخلية السرطانية neoplastic. وتتكشف غالباً لدى هذه الفئران أورام للأنسجة الليمفاوية، يكون لها العديد من صفات مرض هودجكين Hodgkin's disease لدى الإنسان.

ولقد تم عزل فيروس قوبائي herpes virus (إبشتاين - بار Epstein - Barr) من الورم البشري الليمفاوي المعروف باسم ليمفوما بيركيت Burkitt's lymphoma. واقترح بأن لهذا الورم منشأ فيروسي virus aetiology. وأضاف دليل من المرضى بليمفوما بيركيت تدعيماً قوياً لمغزى آليات المناعة الوسيطة بالخلية، في التحكم في الورم. إذ وجد أن ١ من بين ١٢ من المرضى، عند اختبارهم بمستخلصات من خلايا سرطانهم الخاص، موجب بالنسبة لتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة. ومع ذلك، عندما ثبت نمو السرطان بالسايكلوفوسفاميد cyclophosphamide، أصبحت

اختبارات الجلد موجبة في ٧ من الـ ١٢ مينا استعادة recovery لآليات المناعة الوسيطة بالخلية التي ارتبطت بالشفاء remission من الورم.

وقد بينت الدراسات المصلية ارتباطا قويا بين وجود عيارات عالية من الجسم المضاد، ضد فيروس إيشتاين بار (EBV) في كل من ليمفوما بيركيت والسرطان الأنف بلعومي postnasal carcinoma. ومع ذلك، فإن الجسم المضاد للفيروس، يكون واسع الانتشار خلال العالم، بحيث يمكن إيجاد ارتباط بين عدد من حالات المرض المتباينة. فيمكن أن يوجد الفيروس، ليس فقط في الخلايا البيضاء للمرضى بليمفوما بيركيت، ولكن أيضا في الخلايا البيضاء للمرضى بمرض، وحيد النواة المعدية infectious mononucleosis وحتى لدى بعض الأفراد العاديين. ويبدو أن للفيروس القدرة في المعمل على تحويل transform الخلايا البيضاء إلى خلايا محتوية على الفيروس القادرة على النمو المستمر. ويبدو أن للفيروس ميلا predilection للخلايا من الأعضاء الليمفاوية، ولا يمكن حتى الآن استبعاد فكرة أن الفيروس عبارة عن جوال passenger اصطيد داخل الخلايا الليمفاوية الموجود في الورم، وليس لكونه السبب الأول في الورم. ويقترح دليل حديث إمكانية أن تعمل الفيروسات القوبائية herpes viruses بطريقة غير مباشرة على الخلايا، بتنشيط فيروس سرطاني من حن ركامن latent RNA. tumour virus وقد نتج عن تشيع فيروس القوباء البسيط herpes simplex الذي لا يستطيع أن يدمر خلايا الفأر، تنشيط فيروس داخلي التولد endogenous مشابه للفيروسات السرطانية ذات حن ر.

إن إمكانية تورط عامل فيروسي، يمكن نقله transmissible في سرطانات الإنسان، قد اقترح في السنوات القليلة الأخيرة. إذ وجد العلماء أنتيجينا سطحيًا مشتركًا على الخلايا السرطانية المشتقة من العظم والغضاريف والدهن والعضل، الذي يستحث استجابة للجسم المضاد، يمكن الكشف عنه في مصل المريض. ويمكن نقل هذا الأنتيجين للخلايا الليفية fibroblast للإنسان العادي، وذلك بتعريضها لوسط مزرعة مرشحة لـ filtered culture medium من الخلايا السرطانية. كما أن ذلك الأنتيجين، يمكن نقله للأفراد الآخرين، كما اقترح من النتيجة بأن المشاركين للسكن cohabitants لمرضى الساركوما sarcoma لديهم الجسم المضاد ضد الساركوما في مصلهم. كما أن

الفيروسات الحليمية papilloviruses قد اتهمت حديثا كسبب في التغيرات السرطانية بمشاركتها مع الفيروسات القوبائية في أورام عنق الرحم cervical tumours

الفيروسات العكسية، الجينات السرطانية والأورام

Retroviruses, Oncogenes and Tumours

كان فيروس ساركوما راوس (RSV Rous Sarcoma virus) الذي يستحث السرطانات في الدجاج ، أول الفيروسات العكسية ، الذي تورط في تكوين الورم . وهو يتكون من تحت وحدتين وراثيتين ، واحدة تكون مطلوبة للتكاثر في خلية العائل ، والأخرى تحدد قدرته على استحثاث السرطانات . ويطلق على هذه التحت وحدة الأخيرة الجين السرطاني oncogene ويختصر في هذه الحالة إلى src - وهو ليس مطلوباً لنمو الفيروس العادي . وباستخدام مجسات ح ن د DNA Probes النشطة إشعاعياً radioactive للمخلقة من فيروس ساركوما راوس RSV وباستخدام إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase ، يمكن بيان وجود الجين السرطاني src في خلايا الدجاج العادية . ومنذ ذلك الوقت عرف بين علماء السرطان oncologists أن الجين السرطاني src إنما يوجد في مدى متباين واسع من الأنواع species . ويبدو هذا الجين على أنه جين خلوي عادي ، وأنه كان قد التقط picked up بواسطة الفيروس . وقد أدت هذه الحقيقة إلى التعرف إلى نحو ٢٠ جيناً سرطانياً للفيروسات العكسية ، التي يمكن أن تقسم أكثر إلى عائلات لتلك التي تشارك تتابعات . ويبدو أن الطريقة التي بها ينشط الجين السرطاني ، بحيث تصبح الخلايا المصابة بالفيروس متحولة إلى خلية ورمية ، يكون بواسطة غرز ح ن د للفيروس الأولي proviral DNA الذي يحمل تتابعات تعمل كمراكز تحكم control centres للتعبير عن الجين . وتنشط هذه التتابعات الجين السرطاني ، وتؤدي إلى الإنتاج المفرط overproduction المنتجة من البروتين وتحول الخلية . ومن المرجح بأن العديد من البروتين المشفر encoded بالجينات السرطانية تكون أشكالاً versions شاذة من مستقبلات سطح الخلية لعوامل نمو ، وأن واحداً على الأقل يشفر لجزء من عامل النمو نفسه . وتوجد العديد من البروتينات على السطح الداخلي للغشاء البلازمي ، ولذا فإنها قد تخدم في توصيل transduce إشارات مستقبلية

من عوامل النمو، التي تعمل على السطح الخارجي للخلية. ومن المرجح بأن مثل ظواهر التنشيط هذه، يمكن أن تحدث فقط نادراً في الخلايا المصابة بالفيروس، حيث يبدو أن ح ن د الفيروس يدخل إلى كروموزوم خلية العائل بطريق عشوائي. كما يبدو أن كل خلية بشرية تحتوي على مجموعات من الجينات (تتراوح بين ٢٠ و ١٠٠) قد تصبح جينات سرطانية، عندما تدمج incorporated في الفيروسات العكسية.

وتؤكد هذه النتائج findings على الحاجة لفهم عوامل النمو، وآليات تحكمها، ومن ثم يمكن توضيح تكوين الخلية الورمية. ول سوء الحظ، فإن النظم التجريبية معقدة جداً، وغير مفهومة جيداً. ولعوامل النمو لمختلف أنواع الخلايا، مثل عامل نمو خلية - ت - إنترليوكسين - ٢ (ص ١٥٨)، وعوامل استحثاث المستعمرة colony stimulating factors وعامل نمو البشرة، صفات عامة لتنشيط تخليق ح ن د في خلاياها الهدف. وأنه ذو معنى بأن الفيروسات العكسية المحولة transforming يمكن أن تحل محل عوامل النمو، التي تكون عادة أساسية للحفاظ على الخطوط الخلوية cell lines في المزرعة. وقد يكون مستقبل M-CSF مطابقاً أو وثيق الصلة لبداي الجين السرطاني c-fms proto oncogene c-fms.

ويرتبط واحد من الجينات السرطانية الخلوية، وهو c-myc، مباشرة بجينات الجلوبيولين المناعي أثناء التبدل الكروموزومي chromosomal translocation في أورام خلية - ب وتنشيط تكاثر كل من الخلايا الليمفاوية - ت والخلايا الليفية، ويكون ذلك مرتبطاً بزيادة إنتاج c-myc. ويعد هذا المجال من البحث حرجاً جداً، بالنسبة لتفاصيل تفهم تحول الخلايا إلى أورام.

ولقد تحقق مزيد من تفهم دور الفيروسات العكسية في تحويل الخلايا، بالاكشاف الحديث لجين من أحد الفيروسات العكسية هو HTLV-1 (الجين مؤقت العمل أو تات transacting or tat gene) يعمل على البعد at a distance، والذي يظهر أنه مسؤول عن استحثاث الخلايا الليمفاوية - ت لتنتج مختلف السايטوكاينات مشتملة على كل من إنترليوكين - ٢ (IL-2) ومستقبلات إنترليوكين - ٢، وبذا تستحث النمو الشاذ. كما أن الفيروس قد يبين أيضاً بأنه يؤثر في تكامل integrity مستقبلات خلية - ت بتنشيط التعبير عن جين سي دي - ٣ (CD3). وقد ارتبط فيروس HTLV-1 بشكل من

لوكيميا خلية - ت وجد أساسا، وليس بصورة مطلقة، في جزر الجنوب الغربي لليابان، وفي حوض جزر الكاريبي Caribbean basin. ويعتقد بأن أصل الفيروس هو إفريقيا، حيث وجد فيروس قريب الصلة به في أنواع معينة من القردة، وقد يعزى انتشار الفيروس لأجزاء أخرى من العالم نتيجة للأنشطة التجارية. ويمكن أن يبين في العمل، أن الخلايا الليمفاوية من المرضى بلوكيميا خلية - ت لدى البالغين adult-cell leukemia تستطيع أن تحول خلايا - ت من الأطفال العاديين إلى خلايا تظهر خواص الخلية قبل السرطانية التي لا تموت immortal pre cancerous، وأنه يمكن للفيروس بذاته أن يحول خلايا سي دي ٤⁺ في المزرعة في فترة مدتها بين ٥ إلى ٧ أسابيع. وعندما توضع مثل هذه الخلايا المتحولة في الهامسترات hamsters (حيوانات قارضة مثل الجرذ) فإنها تسبب فيها أوراما سرطانية. ويعتبر المرض الذي يتسبب عن فيروس HTLV-1 نادرا، فيما عدا مناطق توطن endemic على الرغم من أنه يعتقد بأن الفيروس، قد ينتشر في الجماعات التي تكون مهددة بخطر الإصابة، مثل مدمني المخدرات بالحقن في الوريد. ويرتبط فيروس HTLV-2 بشكل أقل شراسة من اللوكيميا، يعرف بلوكيميا الخلية الشعرية hairy-cell leukemia، ومثل فيروس HTLV-1، فإنه يمكنه أن يحول الخلايا في المزرعة، ويشارك نفس آلية العمل المؤقت transacting التي أظهرت أنها تحتوي على جين تات (تات 2 = ٢).

وفي الخلاصة، يمكن تقسيم الفيروسات العكسية المسببة للوكيميا إلى ثلاث مجموعات، تبعا لتركيبها الوراثي ولآلياتها الإمبراضية. وتحتوي فيروسات اللوكيميا المزمنة، مثل لوكيميا فيروسات الفأر فقط على المورث الفيروسي الأساسي، الذي يشفر لبروتينات المحور core ولانزيم النسخ العكسي وبروتينات الغلاف. ولفيروسات اللوكيميا الحادة والسااركوما acute leukemia or sarcoma تتابع آخر لح د ن د DNA sequence يعرف بجين السرطان onc gene الذي ينظم نمو الخلية. أما المجموعة الثالثة، التي تشمل فيروسات HTLV-1، HTLV-2، فإنها تحتوي على جينات تات، مع قدرتها على استحثاث إنتاج إنترليوكين ٢ في الخلايا الليمفاوية التي سبق وصفها.

ولا يسبب فيروس الأيدز HIV تحولاً، هو بهذا لا يعد مسؤولاً مباشرة عن السرطانات الليمفاوية lymphomas وأورام الجلد skin tumours التي توجد لدى مرضى

الأيديز . إن العامل الخرج في الأيدز ، هو ارتباطه بالنقص المناعي immunodeficiency الذي يتداخل interferes مع الوظائف العادية لآليات الرقابة surveillance المناعية . ومن ثم فيمكن مقارنة هذه الأورام بالإصابات الانتهازية opportunistic infections المميزة للأيديز .

وترتبط عموماً الأورام الخلمية papillomas الناتجة عن فيروس الورم الخلمي للإنسان papillomavirus مع حالات النقص المناعي (ص ٤١١) والأورام التي يستحثها فيروس إبشتاين - بار EBV (ليمفوما بيركيت Burkitt's lymphoma)

Immunity to Tumours المناعة ضد الأورام

يمكن توضيح أن سرطانات carcinomas القناة المعوية ، تحتوي على أنتيجين غائب من خلايا معى البالغين العاديين ، لكنه يوجد في تلك الخاصة بالأجنة . ويطلق على هذا الأنتيجين الأنتيجين السرطاني الجنيني (carcinoembryonic antigen CEA) الذي وجد في دم المرضى ، يمثل هذه الأورام ، والذين يبدو أن خلاياهم الليمفاوية ، لها القدرة على أن تعمل في المعمل ضد خلايا أورامهم المزروعة ، بما يتناقض مع الخلايا الليمفاوية الضابطة ، حيث لا يكون لها تأثير .

وتوجد ثمة نتائج مقلقة إلى حد ما ، عن استخدام المصل المضاد للخلايا الليمفاوية antilymphocytic serum (ALS) لدى الإنسان بغية التثبيط المناعي عند زراعة الأنسجة (ص ٣٦٢) . ولو أنه نسبة صغيرة ، لكنها معنوية من الحدوث المتزايد للأورام لدى مثل هؤلاء الأفراد ، كما يبدو محتملاً ، بأن ذلك يرجع إلى تثبيط آليات المراقبة المناعية . وما يدعو للاهتمام أيضاً ، ملاحظة أن مختلف عقاقير التثبيط المناعي ، والأشعة السينية تعمل مثل المصل المضاد للخلايا الليمفاوية (ALS) على الأنسجة الليمفاوية ، وهي في العديد من الحالات مولدات سرطانية carcinogens كما أنها أيضاً عوامل مثبطة مناعياً . وفي أحدث التجارب التي أجريت لاختبار آثار التثبيط المناعي ، بواسطة المصل المضاد للخلايا الليمفاوية ، على حدوث الورم ، فلمرة الثانية لم تكن النتائج قاطعة . وكما هو في حالة الفئران مستأصلة الغدة الزعترية thymectomized زاد حدوث الورم الموضوعي عقب استعمال مولدات السرطان الكيميائية ، وبعد المعاملة بالمصل المضاد

للخلايا الليمفاوية، وتوجد تقارير عن دراسات تكشف اللوكيميات التلقائية عند الفئران المعاملة بالمصل المضاد للخلايا الليمفاوية. تشمل كلا من الزيادة والنقص في معدل حدوث الورم، وما زالت المشكلة بعد من غير حل.

إن نسبة حدوث السرطان لدى الإنسان، هي الأعلى عند طرفي الحياة وما يحدث في هذه الأوقات بالضبط، أن يكون الجهاز المناعي في أدنى كفاءته. وتشير كل هذه الملاحظات للدور المهم الذي يؤديه بالآليات السليمة في حفظ الجسم خاليا من الخلايا السرطانية الطافرة mutant غير المرغوب فيها.

ويوجد نقاش مهم بين علماء المناعة، فيما يتعلق بالخلايا المعينة من الجهاز المناعي، التي قد تكون مسؤولة عن آليات المراقبة surveillance لتعامل مع الخلايا السرطانية، أو خلايا العائل التي تتبدل بطرق أخرى. فمن المعروف بأن خلايا - ت محللة الخلايا cytolytic T - cell (خلايا Tc) هي مفتاح الخلايا الفعالة في الهجوم المناعي ضد الأورام التجريبية. ويشير دليل حديث لدى الإنسان لوجود أنتيجينات الورم، التي تستحث خلايا - ت محللة الخلايا. وقد تتخلل infiltrated الأورام غالبا باللاقعات الكبيرة، وأن نقل هذه الخلايا في حالة منشطة إلى فئران، تحتوي على أورام تجريبية، قد بين على أن هذا يؤدي إلى تشييط الورم. ولا يوجد شك في أن اللاقعات الكبيرة، لها القدرة على التعرف المرتبط بالسطوح (في وجود أو عدم وجود الجسم المضاد) لمختلف المواد الغريبة (مثل الخلايا الحمراء)، وأنه ليس منطقيا الافتراض بأن هذه المقدرة، يمكن أن تمتد للتعرف إلى الخلايا السرطانية.

وقد تم حديثا التعبير عن وجهة نظر بواسطة بعض علماء مناعة الأورام، التي تقدم مدخلا بديلا لفكر المراقبة المناعية. وتعتمد هذه على الفشل في تحكم النمو، والتمايز وليس على الهروب من المراقبة المناعية. ومن غير المفهوم تماما الآليات المناعية، التي تحدد التجديد الذاتي للقدرة التكاثرية في عشاثر الخلايا، وتمايزها إلى خلايا ناضجة. وتشير المعرفة التي اكتسبت من دراسات على نواتج الخلية الليمفاوية ت، على أن بعضها مدى واسعاً من التأثير على الخلايا الليمفاوية، والخلايا التي من أصل دموي haemopoietic. ويوجد دليل متزايد على وجود اتصال آسي reciprocal communication بين الجهاز المناعي وأجهزة أخرى (مثل جهاز الغدد الصماء العصبية

(neuroendocrine). ويمكن للاضطراب (عدم الاستقرار) في هذه الأجهزة التنظيمية أن يحدث اضطراباً في الانتشار السرطاني homeostasis العادي، ولذا يصبح التجديد الذاتي للقادرة التكاثرية لخلية معينة دائماً، على حين يشبط التمايز إلى خلايا ناضجة. ومن ثم فإن عواقب مثل هذه السلاسل من الأحداث، قد تؤدي إلى تكاثر غير متحكم فيه - وهو نمو الورم.

Antigens الورم Tumour

ويمكن الاستدلال من المناقشة السابقة، بأنه من أجل أن يتفاعل الجهاز المناعي ضد الخلايا الورمية، فإن هذه الخلايا يجب أن تتغير بطريقة ما، بحيث لا يمكن التعرف إليها كخلايا الذات. وأن هذا في الواقع يكون مدعماً بالعديد من أمثلة الأورام، التي وجد أنه يتكشف بها أنتيجينات جديدة new antigens كجزء من تركيب خلاياها. ويمكن تقسيم أنتيجينات الورم إلى مجموعتين كبيرتين: هذه التي تكون فريدة unique لورم معين، بمعنى نوعي الورم tumour-specific. وتلك التي وإن كانت توجد على الخلايا العادية، تكون مختلفة نوعياً، أو كميّاً على الخلايا الورمية، وتطلق عليها الأنتيجينات المرتبطة بالورم tumour associated antigens. ومن المرجح بأن تكون المجموعة الأولى أهدافاً جيدة للاستجابة المناعية. أما المجموعة الأخيرة، فإن أفضل توصيف لها يكون بواسطة الأنتيجينات السرطانية الجنينية oncofetal. ويمكن أن يتم التعبير عن هذه الأنتيجينات على بعض الخلايا العادية عند طور معين من التمايز. وأفضل مثال على ذلك، هو الأنتيجين السرطاني الجنيني carcinoembryonic antigen الموجود في أورام القناة المعوية المعوية. ولا يوجد هذا البروتين السكري عادة على قولون البالغين، ولكن فقط في المعوي. ويمكن أن يوجد الأنتيجين السرطاني الجنيني في المصل، ولكنه لسوء الحظ ليس علامة marker (دلالة) يمكن الاعتماد عليها للاستدلال على الورم مثل الجروح الالتهابية inflammatory lesions مثل التي تحدث في التهاب البنكرياس pancreatitis والتهاب القولون colitis حيث تؤديان للتعبير عن الأنتيجين. ومع ذلك، فإن بيان مستوى الأنتيجين السرطاني الجنيني (CEA) يعتبر مفيداً في توقع predicting الاستجابة لعلاج أورام القولون. ويوجد أنتيجين سرطاني

جنيني آخر، هو ألفا فيتوبروتين α fetoprotein الذي يفرز عاديا بواسطة الكبد في مصل مرضى الكبد، وأورام الخلية الجنينية germinal cells وتوجد أنتيجينات أخرى في الخلايا العادية، قد تنتج بإفراط بواسطة الخلايا الورمية، وتشمل أنتيجينات خلية - ت سي دي - ٥ (CD5) في اللوكيميا الليمفاوية المزمنة chronic lymphatic leukaemia ، و CD 10 في اللوكيميا الليمفاوية الحادة acute .

وتوجد أمثلة عديدة عن تكوين الورم، تبدو مرتبطة مع هذه الأنتيجينات. إذ يستحث فيروس SV₄₀ أوراما لدى القروء، وفيروس ساركوما راوس Rous sarcoma لدى الدجاج وفيروس بوليوما polyoma لدى الفئران. فالأورام المستحثة لدى الفئران، بواسطة فيروس بوليوما قد ظهر حديثا، بأنها تتكون من نوعين من الخلايا، تلك الخلايا التي تكون سرطانية عند تقديمها لفأر آخر، وخلايا لا تستطيع أن تعيش بعد إعادة زراعتها transplantation. ويبدو محتملا بأن الخلايا الأخيرة تتدمر بواسطة الجهاز المناعي، لأنها تحمل أنتيجينات على سطوحها، يمكن تمييز أنها غريبة. وعندما تزرع خلايا من نوع غير قابل لإعادة الزراعة nontransplantable في المعمل تظهر متباينات variants التي تكون قد فقدت قدرتها الأنتيجينية antigenicity ويمكنها بذلك أن تنقل الورم. وقد رفع ذلك إمكانية المحاولات، لإزالة الخلايا السرطانية، وذلك بزيادة التفاعل المناعي ضدها، الذي قد ينتج عنه انتخاب للمتباينات غير الأنتيجينية، التي سوف تسمح بانتشار الورم.

وثمة مقارنة بين الأنتيجينات النوعية للورم بأنتيجينات التوافق النسيجي histocompatibility الضعيفة (ص ٣٤٩) قد وجد أن قوتها تتباين لمختلف المجموعات المسببة aetiological . وقد وجد أن الساركومات sarcomas المستحثة بميثيل كولاثرين methylcholanthrene لدى الفئران تكون أقوى أنتيجينيا عن الساركومات المماثلة المستحثة بثنائي بنز أنثراسين dibenzanthracene. ومن بين أورام الفيروسات، تكون الليمفومات المستحثة بفيروس مولوني Molony virus- induced lymphomas لدى الفأر قوية أنتيجينيا تماما، على حين أن عامل جروس Gross agent يستحث أوراما مماثلة، لكن تكون أنتيجيناتها النوعية للورم ضعيفة جدا. ومسيرا للنتيجة بأن نوعية أنتيجينات الورم تتباين، حتى مع المولد السرطاني الكيميائي الواحد، إذ توجد نتيجة تعني أن قوة هذه

الأنتيجينات تتباين أيضا . وقد تم التعرف إلى هذه الأنتيجينات كبروتينات سكرية سطحية وكأنتيجينات ، داخل خلوية تتبع عائلة البروتينات المستحثة بالإجهاد stress والمستحثة بالصدمة الحرارية . كما وجدت أيضا أنتيجينات مماثلة في السرطانات المستحثة بالجينات السرطانية في الخلايا الليفية fibroblast . وقد ظهرت وجهة نظر حديثا ، بأن بروتينات الصدمة الحرارية هذه ، قد تعمل كحاملات للببتيدات مولدة للمناعة immunogenic peptides التي قد تكون مسؤولة عن تقديم الببتيدات بواسطة جزيئات قسم - ١ من معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) وبذا تؤدي إلى التعرف بواسطة الخلايا الليمفاوية -ت محللة الخلايا .

آليات مناعية Immune Mechanisms

بما أنه ثبت أن التغيرات الأنتيجينية ، تحدث في الخلايا السرطانية ، وأن العمليات المناعية تكون ظاهريا مشمولة بتفاعل الجسم ضد الأورام ، لذا يكون السؤال هو : كيف يمكن في الحقيقة لأي ورم ، أن ينمو ويتشرب في كل أنحاء الجسم ، في مواجهة التفاعل المناعي للجسم ؟ إن بعض العوامل التي تضرب tip التوازن لصالح نمو الورم ، قد تم فعلا مناقشتها في ضوء علاقتها بالعيوب المركزية في الاستجابة المناعية .

وكما لوحظ أعلاه فإن بعض أنتيجينات الورم - النوعية ، لا تكون قوية أنتيجينية وبالتالي تكون درجة المناعة الناتجة غير كافية ، لتسبب طرد الورم سريع النمو . وقد وضح في التجارب المعمولة على الفئران ، التي لديها أورام ابتدائية مستحثة بمولدات السرطان الكيميائية ، أنه إذا كان الفأر قد سبق تحصينه pre-immunized بخلايا ورمية (مشطة بالإشعاع السيني) فإن الحيوان عندئذ يمكنه أن يكون حالة مناعة ، بنقل خلايا الورم الحية ، مع الأخذ في الاعتبار بأن عدد الخلايا المنقولة ، لا تكون كبيرة جدا حتى لا تغلب على overcome المناعة المستحثة .

ومن المعروف جيدا السلوك الاجتماعي الشاذ للخلايا الورمية ، بمعنى أنها تفضل عادة في أن تكون التصاقات adhesions مستقرة بين خلوية . وليس من المستغرب أن يكون التفاعل بين الخلايا الورمية وخلايا الجهاز الليمفاوي بالمثل شاذًا ، مؤديا إلى هروب الخلية الورمية من التأثيرات عالية السمية الخلوية للخلايا الليمفاوية .

وهناك طريق آخر يمكن به للأورام أن تهرب من انتباه الخلايا الليمفاوية المحسنة sensitized ضد أنتيجينات الورم، الذي يكون بواسطة التز (الإفراز) shedding من الورم، الذي يعطي أيضا excess من الأنتيجين. ويعتقد بأن وجود مثل هذا الأنتيجين في مصل المرضى بالمرض السرطاني، يفسر التأثير المثبط لمثل هذا المصل على السمية الخلوية للخلايا الليمفاوية للورم. ويمكن تصور أن الأنتيجين الخالي من الورم، أو معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد أنه يستعمي blindfold الخلايا الليمفاوية المحسنة، وبالتالي يمنعها من التعرف والاتصال بخلايا الورم ذاتها.

وقد وضحت التجارب التي أجريت معمليا، بأنه يمكن لمعقدات أنتيجين الورم/ الجسم المضاد أن تتداخل مع التأثيرات السامة خلويا بشدة على الخلايا الليمفاوية، افتراضا بواسطة منع تجاور الخلايا الليمفاوية لسطح الخلية الورمية. وقد قدم دليل حديث مبني على دراسات، أجريت على الخطوط الخلوية السرطانية للفئران murine دليلا مدعما لحجب masking التكوينات الفوقية epitopes الأنتيجينية في الأورام، بواسطة الجسم المضاد، لذا فإن الورم القوي أنتيجينيا يستمر في النمو، على الرغم من وجود مناعة سامة للخلايا وسيطة - بالخلية.

ويمكن للجسم المضاد المتزايد مع أنتيجينات سطح الخلايا الورمية، أن يستحث تخويرا modulation في التعبير عن الأنتيجين. ويؤدي هذا إلى نز (إفراز) shedding الأنتيجين وإعادة توزيع الأنتيجين في غشاء الخلية الورمية. وبناء عليه لا يكون متاحا له أن يتفاعل مع الجسم المضاد. ويمكن أن توجد الأنتيجينات الورمية المحمولة على العقدة الليمفاوية الموضعية، في كميات كبيرة كافية لاستحثاث التحمل tolerance أيضا، ولتصطاد الخلايا الليمفاوية المحسنة داخل العقدة المتخللة infiltrated.

وتنشأ إمكانية أن النواتج الورمية من غير الأنتيجينات، يمكن أن تتداخل مع المناعة، فعلى سبيل المثال من المعروف أن البروستاجلاندينات prostaglandins تقلل التعبير عن جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم على الخلايا المقدمة للأنتيجين، كما يمكنها أيضا أن تثبط نشاط الخلية القاتلة طبيعيا Nk.

ويمكن للأورام ذات التوليد المناعي immunogenic العالي أن تظهر في وجود جهاز مناعي سليم. وقد أدى هذا لاستحثاث منطقة تحمل منخفضة low - zone tolerance

بواسطة الاستحثاث المتكرر لكميات صغيرة من الأنتيجين . وقد أطلق على هذا مصطلح التسلسل sneaking through الذي فيه يتكيف الجهاز المناعي خلال عملية انتخاب لنمو الورم .

وتوجه الانتباه في السنوات القليلة الأخيرة القليلة إلى دور تحت عشائر subpopulations الخلايا الليمفاوية - ت (متضمنة الأنشطة المساعدة والمثبطة) في توليد خلايا نوعية سامة للخلايا specific cytotoxic cells وأجسام مضادة ضد الأورام . إن تكشف الخلايا الليمفاوية - ذات نشاط مثبط ، يمكن بيانها في الفئران ، عندما يكون عبء burden الورم قد أصبح عظيما . وقد عزى أيضا تثبيط الاستجابات المناعية لدى كل من الفئران والإنسان إلى أنشطة الخلايا الليمفاوية - ب واللاقعات الكبيرة .

وبذا يكون مرجحا أن الاستجابة المناعية ضد أنتيجينات الورم ، تكون متحورة modified بمتنوع من الطرق (الجدول رقم ١ ، ٨) مع عواقب من الصعب جدا توقعها . ومن المرجح أن الفهم الدقيق لدور الجهاز المناعي في المناعة ضد الورم ، سوف يمكن الحصول عليها فقط ، عندما تحلل الاستجابة الموضعية عند موقع الورم . وبذا ، على سبيل المثال ، فإن تقدير دور تثبيط خلية - ت ، قد يكون من الضروري أن يأخذ في الحساب فقط تلك الخلايا الموجودة في بيئة الورم .

جدول رقم (١ ، ٨) . القيود على مناعة السرطان Restrictions on tumour immunity

التثبيط المناعي بمكونات الخلية السرطانية

الحجم المفرط للورم

عوامل محسنة أو قافلة

التحويل الأنتيجيني لأنتيجينات الورم

تكتشف تثبيط خلية - ت

وجود الخلايا الورمية في موقع ليس عرضة inaccessible للجهاز المناعي

وفي أورام الفئران المرتبطة بالفيروسات التي تنتقل عموديا مثل فيروس جروس Gross virus ، لا يوجد دليل على استجابة مناعية نوعية ضد الفيروس ، أو الورم ، وبأنه يفترض أن وجود الفيروس من وقت الكشف المبكر للحيوان ، يؤدي إلى التحمل المناعي ضد الفيروس . ولم يكن مثمرا البحث عن موقف مماثل في أورام الإنسان كما أن الفحص النسيجي للأورام وللعقد الليمفاوية المرتبطة به كلها تشير إلى غياب التحمل .

ووجد غالبا أن النقص المناعي غير النوعي يكون مرتبطا مع الأورام ، سريعة النمو لدى الإنسان ، ولكنه من غير الواضح ما إذا كان هذا سببا أو تأثيرا . ويبدو أن المرضى بأورام مبكرة لا يظهرون عادة نقصا في التنافس المناعي immunological competence وأن هذا يظهر فقط بعد النمو الورمي الشامل تماما . ويعتقد بأن هذا يرجع إلى ظهور الخلايا الليمفاوية - ت المثبطة وقد فسر ذلك بأنه عقبي لنمو الورم ، فضلا عن كونه فشلا لآلية المراقبة المناعية المبذولة .

ملخص الآليات المناعية الفعالة

Summary of Immune Effector Mechanisms

تعد استجابة خلية - ت ضد أنتيجينات الورم مع مساعدة الخلايا المقدمة للأنتيجين مسؤولة عن تنشيط الجهاز المناعي . وتعد استجابات خلايا - ت سي دي ٤ ⁺ (CD4) وسي دي ٨ ⁺ (CD8) ذات أهمية عظمى في مناعة الأورام ، ويمكنها أن تكون وسيطا في استئصال eradication الورم . ويلخص الجدول رقم (٢، ٨) أدوار مختلف خلايا الجهاز المناعي . ويوجد أحيانا الجسم المضاد ضد الورم antitumour في مصل المريض ، ويمكن أن يعمل بواسطة التحلل الوسيط بالمكمل ، أو بواسطة سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية (ADCC) . وقد تكون سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية آلية أكثر أهمية عن التحلل بالمكمل .

وتكون الخلايا القاتلة الطبيعية ، وخاصة إذا نشطت بالسيتوكينات مثل إنترليوكين - ٢ وإنترفيرون جاما ، سامة لخلايا الخلايا السرطانية . ويعتقد بأنها خط الدفاع الأول ضد الأورام كما أنها تستدعى مؤخرا بعد استحثاث خلية - ت .

جلول رقم (٢، ٨). ملخص المناعة ضد الخلايا السرطانية.

المناعة الطبيعية	الخلايا القاتلة الطبيعية، الخلايا المتعادلة متعددة الشكل neutrophil polymorphs واللاقمات الكبيرة المنشطة.
المناعة المكتسبة	الخلايا القاتلة الطبيعية مضخمة بإنترفيرون جاما من خلايا - ت المنشطة بأنتيجين الورم.
التأثيرات الإيجابية	اللاقمات الكبيرة بعد فعل ليمفوكاينات عامل تنشيط هجرة اللاقمة الكبيرة، وعامل تنشيط اللاقمة الكبيرة MAF وعامل الجذب الكيميائي chemotactic الناتجة من خلايا - ت المنشطة بأنتيجين الورم.
	اللاقمات الكبيرة والخلايا القاتلة K. cells التي تعرف إلى الجسم المضاد على الخلايا الورمية، بواسطة مستقبلات القطعة
	المتبلورة Fc (سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيط بالخلية ADCC).
	مكونات المكمل المنتجة في الاستجابة الالتهابية، التي تكون جاذبة كيميائيا للخلايا المتعادلة، وتسبب إطلاق الإنزيم من اللاقمة الكبيرة.
التأثيرات السلبية	PGE2 من اللاقمات الكبيرة والخلايا الورمية يثبط نشاط الخلية القاتلة طبيعيا NK.

وتشمل محللات الخلايا cytolytic للخلايا الورمية: العامل سام الخلايا من الخلية القاتلة طبيعيا والبرفورينات perforins والمحللات الخلوية (السايتولايسينات) cytolytic والسموم الليمفية lymphotoxins وعامل نخر الورم tumour necrosis. وليس من المفهوم آليات عملها، فالبرفورين لدى الفئران، والذي يظهر ٢٧٪ تناظرا للحمض الأميني مع C٩ له كتلة جزيئية مماثلة، ويشارك في المحددات الأنتيجينية.

العلاج المناعي للسرطان Cancer Immunotherapy

توجد أربعة مداخل رئيسية تحت الفحص للعلاج المناعي للأورام، هي:

- ١ - أن للعلاج المناعي غير النوعي تاريخاً طويلاً بدءاً من استعمال المنتجات الميكروبية وحديثاً باستخدام العوامل المخلقة synthetic والسايوتوكاينات .
- ٢ - استخدام الأجسام المضادة النوعية ضد الورم (العلاج المناعي السالب) لتكون وسيطة في الوظائف الفعالة للأجسام المضادة، أو كحاملات للمواد الكيميائية الإشعاعية radiochemicals وعوامل العلاج الكيميائي أو السموم toxins .
- ٣ - نقل خلايا -ت من مانح كان قد حصن بأنتيجينات الورم (علاج مناعي تكيفي adoptive) .
- ٤ - التحصين النشط لاستحثات مناعة واقية ضد خلايا السرطان البازغة emergent أو الموجودة existing .

العلاج المناعي غير النوعي Non - specific Immunotherapy

العلاج المناعي السالب والمستحثات المناعية

Passive immunotherapy and immunostimulants

إن المدخل الذي تعقد عليه معظم الآمال في هذا الشكل من العلاج، هو باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة النوعية ضد الورم tumour- specific monoclonal antibodies المربوطة، إما بالسموم مثل سم الدفتيريا، أو بالريسين ricin (من الخروج) أو بعوامل من شأنها أن تثبط تكاثر الخلية مثل اليود - ١٣١ (١٣١) أو العقاقير سامة الخلايا . وإمكانية أخرى لها نتائج أولية واعدة، وهي باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لنوع الذات anti- idiotypic monoclonal والمصنوعة ضد السرطانات الليمفاوية Lymphomas لخلية - ب - وهنا يكون الجلوبولين المناعي المعبر عنه على السرطان الليفافوى هو الهدف .

في السنوات الأخيرة حدث رواج vogue للعوامل المعروفة بأنها مستحث خلايا الأنسجة الليمفاوية بطريقة غير نوعية وصارت شكلاً من العلاج المناعي للسرطان . وقد اشتق هذا الاهتمام من عمل في فرنسا بواسطة ماثي Mathe الذي استخدم العلاج

بياسيللاس - كالميت - جورين BCG كجزء من علاج اللوكيميا الليمفية lymphoblastic leukaemia لدى الأطفال. وقد ظهر أن فترات الشفاء تكون مطولة. وإمكانية قيمة الاستحثاث غير النوعي non-specific stimulation للجهاز المناعي، تشير إلى العمل بعامل مثل كورينيباكتيريام بارفام *Corynebacterium parvum*. فالفترة المحقونة بكورينيباكتيريام بارفام *C. parvum* قد بينت، مع إعطاء علاج كيميائي قوي مضاد للورم، شفاء كاملاً لدى ما يقرب من ٧٠٪ من الفترة المستحثة بها الساركوما كيميائياً. وقد وجد التأثير فقط عندما تشاركت المعاملتان. وقد بينت تجارب أخرى أن باسيللاس كالميت جورين BCG كان أكثر فعالية، إذا أعطي أسبوعياً، أو أكثر قبل حقن خلايا الورم. وقد وضحت هذه النتائج، أن العلاج لا يكون من المرجح فعاليته في وجود ورم مؤسس، ما لم تؤخذ خطوات لتقليل كتلته بواسطة العلاج بالعقاقير، أو بالأشعة السينية. وقد أشار دليل حديث إلى أن هذه العوامل الميكروبية، هي مستحثات للسايتركينات، وإلى أن هذه الأخيرة تكون على الأقل مسؤولة جزئياً عن التأثيرات المضد سرطانية antitumour. وليس واضحاً في الوقت الراهن ما هي العوامل، التي تحدد ما إذا كان الورم سيستجيب لهذه العوامل، أم لا، كما لا تتوقع الاستجابات في الحالات الفردية من المرضى.

يمكن أن تبين كورينيباكتيريام بارفام وبي سي جي (BCG) المحقونتين مباشرة في أورام الفأر، أنهما تسببان تثبيط نمو الورم بشدة. ويبدو أن التأثير يعود بدرجة كبيرة إلى استجابة مناعية وسيطة بالخلية ضد أنتيجينات الكائن الدقيق التي تنجذب فيها الخلايا الليمفاوية إلى موقع الحقن بأعداد كبيرة، ويبدو أنها تعمل ليس فقط على أنتيجينات البكتيرية، ولكن أيضاً على خلايا الورم المحيطة.

ومثال آخر لهذه الكائنات، هو أنها تنشط activate اللاقعات الكبيرة للحيوانات المحقونة بطريقة، يمكن أن توضح في المعمل in vitro بأنها تصبح ذات سمية خلوية لخلايا الورم المزروعة. ومن الصعب التأكد من أن هذا الأثر يعمل في الكائن الحي in vivo ولكن من الممكن على الأقل عندما تكون الخلايا الورمية دارة circulating في مجرى الدم أو حرة في تجويف الجسم، أن اللاقعات الكبيرة المنشطة يمكن أن تصطادها وتدمرها.

إنترفرون ألفا Alpha- interferon

هذا الإنترفرون متاح حالياً تجارياً في كل من الشكل المهندس وراثياً genetically engineered والشكل المحضر من خلايا الخطوط الخلوية الليمفوبلاستويد lymphoblastoid cell واولقد رخص به بواسطة لجنة الأمان على الأدوية Committee on Safety of Medicines لعلاج الشكل النادر من لو كيميا مثل لو كيميا الخلية الشعرية hairy cell leukemia . وهو لا يزال تحت المحاولة trial لمتنوع من الأورام الأخرى بما فيها لو كيميات ، وليمفومات . ويقترح الدليل الأولي أنه قد يكون ذا قيمة لعلاج ليمفومات غير هودجكينية non hodgkin's lymphomas . وتم أيضاً حقنه في مواقع ورم موضعي ، مثل الذي في المثانة bladder والتجويف البريتوني peritoneal cavity وإنه من المأمول أن هذه المحاولات قد تؤسس قيمتها لعلاج أورام المثانة والمبايض ovarian tumours . ولا يزال إنترفرون ألفا أيضاً تحت الدراسة لاستخدامه في علاج السرطان الجلدي المتعدد (ميولوما) multiple myeloma وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma . وقد استخدم على اتساع شكل من إنترفرون ألفا أعد من الخلايا البيضاء البشرية في كوبا ، وذلك لعلاج بعض الأمراض الفيروسية متضمنة حمى الدنجي dengue fever ولعلاج أشكال من سرطان الزور .

ولإنترفرون ألفا بصفة عامة تأثير موقف للخلية cytostatic ويثبط نمو الورم ، كما أنه يعدل أفعال خلايا الجهاز المناعي . ويعتقد بأن التأثير المضد فيروسي antiviral يكون راجعاً للتغيرات المستحثة بالإنترفرون في الإنزيمات الداخلة خلوية ، تلك التي تقفل التكاثر الفيروسي . وبغية تقليل التأثيرات الجانبية للجبرعات الكبيرة من الإنترفرون ، فإن اختبارات تجرى باستخدام تزاوجات conjugates من الإنترفرون والجسم المضاد وحيد النسيلة المهدف على targeted at خلايا ورم القولون . وقد أثبتت طريقة مماثلة فعالية في العمل ، في منع تكاثر الخلايا المصابة بفيروس إشتاين - بار . إن تشابك الإنترفرون مع داء سام للخلية (مثل سيسبلاتينام cisplatinum) قد بين أنه يكون فعالاً ضد خلايا الورم المزروعة من سرطان الرئة lung cancer .

أشكال أخرى للعلاج المناعي

Other Forms of Immunotherapy

بينت الخلايا الليمفاوية للإنسان والفأر المزروعة في وجود إنترليوكين - ٢ أنها تظهر نشاطاً ساماً خلوي ضد متنوع كبير من الخلايا الورمية . وتسمى هذه الخلايا الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين (ALK) lymphokine activated killer cells (انظر ص ١٧٥) . وقد بينت دراسة في البشر أنه يحدث اختزال ٥٠٪ في كتلة الورم في ١١ من ٢٥ من المرضى بمختلف أنواع الورم . وهناك مدخل آخر قد تم اقتراحه (مبنياً على تجارب في الفئران) يتضمن حقن كميات صغيرة من إنترليوكين - ٢ أو إنترفيرون جاما، حيث من المرجح أنهما ينشطان خلايا - ت سامة الخلايا والخلايا القاتلة طبعياً . ولا يعتمد نشاط الخلية القاتلة طبعياً NK على التعبير عن الأنتيجينات، بواسطة الخلايا الورمية، وإنه يجب على خلايا - ت سامة الخلايا Tc- cells أن تمد بالذاكرة المناعية للأورام التي لا تعبر عن الأنتيجينات .

في الخلاصة، فإنه يبدو ممكناً من العلاج المناعي، وأنه قد يكون له دور مهم في مستقبل علاج المرض السرطاني . ويبدو مرجحاً بأنه يكون أكثر فعالية، عندما تكون كتلة الورم صغيرة، أو يمكن اختزالها بالعلاج الكيميائي . إن الاختفاء التلقائي للأورام والشفاء الكامل للمرضى يفسران عادة بأنهما تدخل إلهي divine intervention . والتفسير الذي يعد مقبولاً بشدة لمثل هذه الظواهر، هو أنه لبعض الأسباب الأخرى اعتباراً، فإن التوازن بين نمو الورم والتفاعل المناعي ضده يكون قد حسم tipped لصالح الاستجابة المناعية .

ويستخدم العلاج الكيميائي على اتساع في مكافحة النمو الورمي، لكن الخلايا الورمية يمكنها أن تكون (تولد) مقاومة لمتعدد العقاقير multidrug resistance . ويبدو أن هذا يعود إلى الضخ الخارجي pumping out للدواء المضاد للسرطان من الخلية، ويتم ذلك بواسطة البروتين السكري p glycoprotein . ويمكن نقل البروتين السكري بي بواسطة سايكلوسبورين وبذا لا تستبعد سريعاً الأدوية المضادة للسرطان . وفي المحاولات للعلاج بسايكلوسبورين مقترناً مع العلاج الكيميائي، يعطى سايكلوسبورين على ٣ فترات أسبوعياً، من أجل أن يقلل تأثيراته في الجهاز المناعي (انظر ص ٣٦٢) .

إن الصعوبة العظمى التي تواجه اختصاصي الأورام oncologist في استخدام العلاج المناعي، هي أنه يوجد في الوقت الراهن فهم غير كامل عن العلاقة بين الأورام والجهاز المناعي، التي لا تمكن من اتخاذ القرارات المنطقية rational عما إذا كان العلاج المناعي سوف يكون ذا قيمة في أى موقف معين. وتتركز الجهود الحالية بشدة على القواعد التجريبية empirical basis التي قد تكون نظريا قابلة للعمل، لكن خلفية المعلومات تكون غير مناسبة، لتمد بالأساس العلمي الأصيل للعلاج. وفي هذا الشأن، يجب أن تخصص بوضوح المصادر المتاحة، حتى نهاية العمل، والبديل الجذاب من محاولة صنع شكل آخر من العلاج المناعي يجب أن تقاوم. ومع ذلك، فإن تاريخ التقدم الطبي مليء بالأمثلة عن الملاحظات التجريبية، التي وجد أن لها قيمة علاجية حقيقية. وبرغم ذلك، فمن المحتمل أن يكون حقيقيا القول، بأنه في معظم الحالات، التي حدثت قبل التقدمات الضخمة الحديثة في التقدم العلمي، في علوم أحيائية الخلية والأحيائية الجزيئية، وبأن ذلك لم يعد مبررا، لأن نبعد جانبا عن الفحص العلمي النظامي لحالة المرض.

مراجع مختارة

- Burnet FM 1962 The integrity of the body . Oxford University press, London
- Burnet F M 1970 Immunological surveillance. Pergamon Press, London
- Chirigos M.A 1977 Control of neoplasia by modulation of the immune system. Raven press, New York
- Currie G A 1980 Cancer and the immune response, 2 nd edn, Edward arnold,London
- Heberman R B 1983 Basic and clinical tumour immunology . Martinus Nijhoff, Boston
- Klein G 1985 Viruses as the causative agents of naturally occurring tumors. In Advances in viral oncology, Vol 5. Raven Press, New york

Lachmann P J , Peters D K (Eds) 1982 Clinical aspects of immunology, 4 th Edn.
Blackwell , Oxford

Manson L A 1991 Does antibody dependent epitope masking permit progressive
tumour growth in the face of cell- mediated cytotoxicity. Immunology Today 12:
352-355

Odd L J (ed) 1991 Cancer current Opinion in Immunology 3 : 643 - 705 Stites
DP, Terr A I (Eds) 1991 Basic and clinical immunology . Appleton and Lange,
Norwalk, Conn .

الفصل التاسع

المرض المناعي Immunopathology

● الأهداف ■ فرط الحساسية ● نوع ١ : فرط الحساسية المباشر
● نوع ٢ : السام للخلايا ● نوع ٣ : المعقد المناعي ● نوع ٤ :
الوسيلة بالخلية أو المتأخرة ■ حالات النقص المناعي ● نقص
آليات المناعة الطبيعية ● العيوب الابتدائية ● العيوب الثانوية ●
المظاهر الإكلينيكية ■ العلاج الوراثي ● المناعة الذاتية ● الأمراض
الأخرى المرتبطة بحالات المناعة الذاتية ● الأجسام المضادة كعقوى
لتلف النسيج ● مراجع مختارة .

الأهداف

باستكمال هذا الجزء سوف يكون القارئ قادراً على :

- ١ - التمييز بين تفاعلات فرط الحساسية النوع المتأخر والمباشر .
- ٢ - وصف تفاعلات فرط الحساسية anaphylactic (نوع ١) والوسائط
الفارماكولوجية المسؤولة .
- ٣ - وصف التفاعلات سامة الخلايا cytotoxic (نوع ٢) وسمية الخلايا المعتمدة
على الجسم المضاد الوسيط - بالخلية .
- ٤ - وصف تفاعلات المعقد السام (نوع ٣) مع تقديم مثالين .

٥ - استعراض التفاعل المتأخر الوسيط بالخلية الليمفاوية، مع سرد نوعين شائعين من العوامل المستحثة.

٦ - وصف دور الخلايا البيضاء الحمضية eosinophils في المناعة.

٧ - التفريق بين مجموعتي حالة النقص المناعي immunodeficiency.

٨ - إعطاء ثلاثة أمثلة عن عيوب الابتلاع.

٩ - إعطاء مثالين عن نقائص المكمل ووصف توابعهما.

١٠ - إعطاء مثالين عن كل مما يلي: حالة النقص المناعي الابتدائية، وحالة النقص المناعي الثانوية. وصف الطرق العملية لتشخيص كل واحد والعلاجات المتاحة.

١١ - وصف ثلاث آليات إمرضية محتملة، يمكن أن ينتج عنها حالات المناعة الذاتية.

١٢ - وصف الأسس الوراثية للاستعداد لأمراض المناعة الذاتية.

١٣ - وصف الدور المحتمل لتحمل خلية - ت في التحكم في خلايا - ب المنتجة للجسم المضاد الذاتي.

١٤ - تقديم مثال لمرض المناعة الذاتية، ووصف الاختبارات العملية المستخدمة في تشخيصه.

في الفصول السابقة من هذا الجزء، تم اعتبار الجهاز المناعي في منظور دوره في الحماية من الإصابة، أو تكشف الورم وفي لفظ زرع الأعضاء، أو التفاعل لخلايا الدم المنقول. ويمكن اعتبار مثل هذه الاستجابات كميزة للعائل، حيث إنها تعني إزالة المادة الغريبة. وكما تم ملاحظته في الفصل الخامس، تكون الحماية مصحوبة أحيانا بتوابع لاتعد ميزة للعائل، كما تم توضيحها بالنتيجة finding بأن المعقدات المناعية يكون لها تأثيراتها في الكلى، وفي أماكن أخرى. وفي مواقف أخرى، فإن وظائف الجهاز المناعي تتأثر بتعرضه لعوامل معدية، وفي حالات نادرة لعيوب موروثية. وقد أشير في الفصل الرابع إلى أن تحمل الذات لدى الأفراد العاديين، والمقدرة على التمييز بين الذات وغير الذات كان صفة أساسية في تكشف الجهاز المناعي. إن قدرة خلايا الجهاز المناعي، ليست مطلقة، ويمكن أن تنشأ ظروف (غير محددة بصورة كبيرة) حيث يكون التفاعل ضد الذات، أو المناعة الذاتية.

وفي هذا الفصل أعطي تخطيط عام عن هذه الاستجابات المناعية، غير المفيدة تحت ثلاثة عناوين، فرط الحساسية والتقص المناعي والمناعة الذاتية.

فرط الحساسية Hypersensitivity

تم التعرف أولاً إلى المناعة، على أنها حالة مقاومة، تعقب الإصابة. ويحمي الجهاز المناعي العائل، ليس فقط من العوامل المعدية، لكنه يتفاعل ضد المادة الغريبة مثل زرع الأنسجة، ومنتجات الدم ومختلف المواد الكيميائية البسيطة، التي لا يحمل أي منها علاقة بالعوامل المعدية. ومع ذلك، فإن بعض أشكال التفاعل المناعي. بدلاً من أن تعطى حصانة، أو سلامة، يمكنها أن تعطي نتائج قاسية وأحياناً قاتلة. وتعرف هذه بتفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity reactions التي تنشأ من استجابة زائدة، أو غير مناسبة لمؤثر أنتيجيني. والآليات التي تؤدي إلى هذه التفاعلات الضارة، هي تلك التي تستأصل عادة المادة الغريبة، ولكن لأسباب متنوعة تؤدي الاستجابة إلى حالة مرض. وعند اعتبار كل من حالات فرط الحساسية الأربع، فإنه من المهم أن نتذكر هذه الحقيقة، وأن نعتبر الآلية الدفاعية المسؤولة، وكيف أنها قد أدت إلى المرض المناعي المشاهد.

وقد اقترحت تقسيمات عديدة لتفاعلات فرط الحساسية، وربما يكون الأكثر قبولاً على نطاق واسع، ذلك الذي وضعه كومبس Coombs وجيل Gell. وهذا التقسيم يتعرف على أنواع فرط الحساسية الأربعة، التي سوف نأخذها بالتالي في الاعتبار.

نوع ١: فرط الحساسية المباشر Type I : Anaphylactic

إذا حقن خنزير غينيا guinea pig بجرعة صغيرة من أنتيجين ألبومين البيض، ovalbumin فإنه لا تشاهد أية تأثيرات عكسية. وعند الحقن ثانية بنفس الأنتيجين في الوريد بعد فترة نحو أسبوعين، فإنه من المرجح ظهور حالة تعرف بـ صدمة الحساسية anaphylactic shock. ويصبح الحيوان بلا راحة، ويبدأ في مضغ chewing وحك أنفه، ويبدأ في الصفير wheeze كما قد تظهر لديه تشنجات convulsions ويموت. ويطلق على جرعة البدء initiation من الأنتيجين مصطلح جرعة التحسيس sensitizing

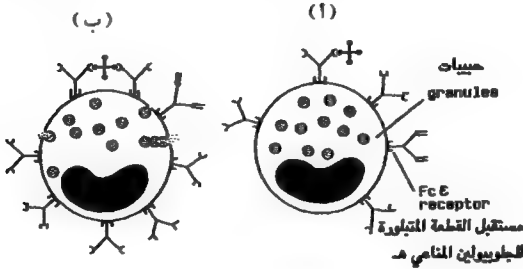
dose أما الثانية ، فتعرف بجرعة الصدمة shocking dose. وقد بين الفحص التشريحي بعد الموت post-mortum تقلصا contraction في العضلات الناعمة خاصة في الشعيرات bronchioles والشعب الهوائية bronchi وتوسيع dialation في الشعيرات الدموية capillaries. وقد شوهدت تفاعلات مماثلة لدى البشر خاصة بعد لسعة النحلة bee sting أو الحقن بالبنيسيلين لدى الأشخاص المحسسين sensitized. كما شوهدت التفاعلات الموضعية localized لدى المرضى بحمى القش hay fever والربو asthma. وفي كل هذه المواقف يستجيب العائل host للحقنة الأولى بإنتاج الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) ويحدد مستوى IgE المنتج ضد أنتيجين معين ما إذا كان تفاعل الحساسية سوف ينتج أم لا عند إعادة التعرض re-exposure لنفس الأنتيجين.

الآلية Mechanism

عندما يتعرض الجهاز المناعي لأول مرة لأنتيجين ، فإنه سوف يستجيب بوضع التفاعل موضع التنفيذ ، الذي يؤدي إلى آليات دفاع العائل ، التي سوف تتصدى بفعالية للمادة الغريبة . وقد تم استعراض العمليات المسؤولة وبعض آليات التحكم مبكرا . ويعتمد هذا التفاعل الذي قد تولد على عدد من العوامل شاملا نوع الأنتيجين ، وطريقة دخوله ، والجرعة وأيضا التكوين الوراثي للعائل . وسوف تبدأ الاستجابة السائلية لأي أنتيجين بإنتاج IgM ومع الوقت فإن الأنواع المناظرة Isotypes الأخرى سوف تنتج . ويتج لدى الأفراد العاديين مستويات منخفضة جدا من IgE . ومع ذلك ، فإن الأفراد الحساسين atopic ، هؤلاء الذين لديهم استعداد وراثي للحساسية ، يستجيبون لمؤثرات أنتيجينية معينة ، بتخليق كميات أكبر من IgE .

ويصبح IgE المنتج مرتبطا مع نوعين من الخلايا ، الخلايا الحلمية mast cells والخلايا القاعدية basophils . وقد تم وصف نوعين من الخلايا الحلمية ، وكلاهما يرتبط مع IgE ولكن يختلفان granular في توزيعهما التشريحي (في النسيج المخاطي أو الضام) ، والمحتويات المحببة واستجابتهما لعوامل النمو . والخلايا القاعدية هي خلايا بيضاء توجد بمستويات منخفضة جدا فقط في الدم . وتمتلك كل أنواع الخلايا هذه مستقبل الميل للجزء Fc من IgE . وسوف ينتج الفرد في الوضع العادي مستويات قليلة جدا من

IgE ضد العديد من التكوينات الفوقية . وسوف ينعكس هذا المجال من الأجسام المضادة على سطح الخلية ، بمعنى أنه سوف يوجد العديد من جزيئات IgE ولكن سوف يكون لأغلبها نوعيات مختلفة (الشكل رقم ١ ، ٩). فسوف ينتج الفرد الحساس نفس الكميات المنخفضة جدا من IgE ضد أغلب الأنتيجينات ولكنه سوف يخلق كميات أكبر نسبيا من IgE ضد أنتيجينات معينة ، مثلا مسببات فرط الحساسية allergins .



شكل رقم (١ ، ٩) . نوع فرط الحساسية ١ . يحرر وسائط من الخلية الحلمية والقاعدية بواسطة الربط المتقاطع لـ IgE المسوك (أ) فرد على ينتج مستويات منخفضة من IgE ضد العديد من التكوينات الفوقية المختلفة . وترتبط جزيئات IgE هذه نوعيا بمستقبلات Fc على سطح الخلايا الحلمية والقاعدية (ب) فرد حساس atopic ينتج مستويات عالية من IgE ضد مؤثر معين (+) . فكما في (أ) يرتبط IgE بمستقبلات Fc على سطح الخلايا الحلمية والقاعدية ولكن نظرا لأنه توجد كمية أكبر والتي تعرف إلى تكوين فوقي معين ، فإنه من الممكن أن تحصل على ربط متقاطع لـ IgE المسوك عندما يوجد الأنتيجين . ويسبب هذا إزالة التحبب degranulation مع تحرير الوسائط المتكونة .

وسوف تصور هذه الخلايا الحلمية والقاعدية ثانية لدى هذا الفرد صورة المصل ، ولكن في هذا الوقت توجد نسبة عالية من IgE المرتبط بالسطح ضد تكوين فوقي معين (الشكل رقم ١ ، ٩ ب) . علاوة على ذلك ، فإنه في نوع الحساسية - ١ ، ترتفع مستويات IgE في عدد من المواقع الأخرى (الجدول رقم ١ ، ٩) وتخزن الجزيئات . والجزيئات

النشبة أحيائيا والمسؤولة عن تعبيرات فرط الحساسية نوع -١ داخل حبيبات الخلايا الحلمية والقاعدية، أو تخلق بعد إطلاق الخلايا. وتعد الإشارة لتحرير أو إطلاق هذه الجزيئات بمثابة الربط المتقاطع بين IgE الممسوك بالسطح وبين الأنتيجين. ولكي يحدث هذا، فيجب أن يكون الأنتيجين على الأقل ثنائي التكافؤ divalent فيما يتعلق بالتكوينات الفوقية المتعرف إليها، وكذلك الترتيب الفراغي لـ IgE على الخلية المستجيبة، والذي يجب أن يحدث. وإنه من المرجح أن يحدث هذا لدى الشخص العادي إلى درجة تكون مستبعدة، نتيجة للتوزيع الفراغي لجزيئات IgE النوعية. ومع ذلك، فإنه لدى الفرد المصاب بالحساسية، فإنه من المرجح حدوث الربط - المتقاطع حيث إن جزيئات IgE التي تتعرف إلى نفس الأنتيجين، من المرجح أن تكون قريبة من بعضها بعضاً على سطح الخلية.

جدول رقم (١٩). أسباب ارتفاع IgE الكلي.

من الحساسية : Allergic	
Rhinitis	الرشح
Asthma	الربو
Dermatitis	التهاب الجلد
Non allergic	دون حساسية
Aspergillosis	مرض الرئة الأسيرجللوزي
	دون حساسية
	الإصابات الطفيلية
	IgE من الخلايا الليمفاوية السرطانية (myeloma)
	مرض الارتعاش العضلي المصحوب بتوسع الشعيرات الدموية ataxia, telangiectasia
	عرض ويسكوت - ألدريش Wiskott - Aldrich Syndrome
حساسية لمسببات فرط الحساسية البيئية	
مناعة واقية ضد الطفيل	
سرطان خلية بلازما	
احتمال عيب في خلية ت المثبطة	
الأصل غير معروف	

وفى كلتا الحالتين، فإن تكوين قنطرة bridging من IgE على سطح الخلية سوف يقود لتحرير الوسائط بتنشيط التفاعلات الكيموحيوية الشلالية cascade متضمنة تحول فوسفاتيدل إينوزيتول Phosphatidyl inositol وأيونات كالسيوم Ca^{2+} وإنزيمات مختلفة. وتؤدي هذه العملية لإفراز محتويات الحبيبة granule في النسيج المحيط، وإلى تحرير حمض أراكيدونيك arachidonic من دهون الغشاء، الذي يكون مادة وسطا لإنتاج الوسائط المخلفة حديثا (الجدول رقم ٢، ٩).

جدول رقم (٢، ٩). الوسائط التي تطلق من الخلايا الحلمية يربط IgE المقاطع بالأنتيجين أو سموم فرط الحساسية (c3 or c5a)

تكوينية constitutive	
(سابقة التكوين في الحبيبات)	
هستامين	الاستجابة المبذبة الالتهاية بزيادة نفاذية الشعيرات
هيبارين	اتساع الأوعية
عوامل الجذب الكيميائي للخلايا	يعمل كمضاد للتجلط
الإيوسينوفيلية والمتعادلة	الجذب الكيميائي للخلايا الإيوسينوفيلية والمتعادلة
عامل تنشيط الصفائح الدموية	تكوين للخيثرات الدقيقة microthrombi
تريبتيز Tryptase	إنزيم محلل البروتين
مستحثة induced	
(عن طريق المسارات الأيضية لحمض أراكيدونيك).	استجابة التهابية مبكرة بالتأثير المقلص للقصبات والجذب الكيميائي
ليكوترينات (LT) LTD4, LTC4	استجابة التهابية متأخرة، تقلص في القصبيات وتوسع الأوعية مع انتفاخ وإفراز مخاطي.
بوستوجلاندينات وثروروبوكسينات prostglanins, thromboxane	

وتشمل الوسائط سابقة التكوين الهستامين histamine و هيبارين heparin وعدداً من عوامل الجذب الكيميائي chemotactic factors وعامل تنشيط الصفائح (PAF) ويتبع في بعض الأنواع ٥ - هيدوكسي تريتامين 5-hydroxytryptamine (سروتينين serotonin)، بدلا من، أو مع، الهستامين. والهستامين هو الأكثر وفرة والأسرع في العمل من كل هذه المواد. فهو يستحث تقلص العضلات الناعمة وتوسع الأوعية الدموية ويزيد من نفاذية الأوعية الدموية؛ وكلها مسؤولة عن أعراض فرط الحساسية السابق وصفها. وتقوم الجزيئات الأخرى سابقة التكوين في جذب الخلايا إلى الموقع، أو تكون لها أفعال مثل الهستامين. وتسبب النواتج الأيضية لحمض الأراكيدونيك - الليكوترينات leucotrienes والبروستوجلاندينات والثرمبوكسانات thromboxanes - نفس التأثير، مثل هستامين، ولكن أكثر بطئا، وعلى مدى زمني أطول. وبما يجب التأكيد عليه، أن هذه هي العملية الالتهابية العادية، وأن هذه الجزيئات تؤدي دورا مهما في دفاع العائل العادي. ولكنه فقط عندما يصبح الموقف خارج اليد، ويكون هناك تحرر متدفق من هذه المواد، غالبا إلى الحد، الذي يعطي إشارة غير ملائمة، عندئذ تتكشف فرط الحساسية.

وحيث إن الخلايا الحلمية توجد في النسيج المخاطي والضام، فإن التعرض لمسببات فرط الحساسية، يمكن أن يؤدي إلى مدى واسع من الأعراض. ومن المرجح أن تتكشف فرط الحساسية الجهازية systemic إذا حقنت المادة المسببة للحساسية داخليا parenterally، كما هو في حالة عقار مثل: البنيسيللين، أو بقرصة، أو لسعة من حشرة. وتسبب أعراض صعوبة التنفس dyspnoea مع تقلص القصبات bronchospasm وانتفاخ الحنجرة laryngeal oedema، ونقصا في ضغط الدم، وأحيانا الموت بواسطة تحرر وسائط mediators في الجهاز الدوري. ومن ناحية أخرى، فإذا جاء أنتيجين على اتصال مع الغشاء المخاطي التنفسي، مثل حبوب لقاح الحشائش، أو البقايا الحيوانية في البراز لتراب الكنس والحلم mites فإنه تتكشف لدى الفرد المحسس أشكال موضعية local من الحساسية مثل حمى القش hay fever أو الربو asthma. فإذا حدث اتصال بين الغشاء المخاطي للأعضاء لشخص قابل للإصابة مع الأنتيجين المضبوط، مثل البندق، والسمك أو الفراولة عندئذ يحدث شكل من التفاعل المختلط، الذي يمكن أن يتكشف

بأعراض معوية، وطفح جلدي (حكة urticaria) وفي بعض الأحيان أعراض الربو. عادة تكون مستويات الأفراد العاديين من IgE منخفضة، وقد اتضح أنه كلما كان المستوى أعلى، كما تعاضمت فرصة الميل لفرط الحساسية. ويوجد ارتباط عائلي قوي مع تكشف فرط الحساسية. فإذا لم يكن لأي من الأبوين تاريخ من فرط الحساسية، عندئذ تكون هناك فرصة ١٥٪ للنسل في أن تتكشف فيهم تفاعلات فرط الحساسية. ويرتفع هذا إلى ٣٠٪ إذا كان أحد الأبوين متأثراً، وإلى نحو ٥٠٪ إذا كان كلا الأبوين يعانيان. وتوجد علاقة مع الخلايا البيضاء البشرية من الأنواع البسيطة haplotypes لدى العائلات، لكن لم يتم التعرف إلى ارتباط مع نوع الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ النوعية. وتشتمل العوامل الأخرى المسؤولة على درجة التعرض للمحسسات، الحالة الطبيعية للفرد، ووجود إصابات مزمنة أو إصابات فيروسية حادة.

الاختبارات الاكلينيكية Clinical tests

يمكن تحديد السبب المحتمل في تفاعلات فرط الحساسية للفرد، باختبار الجلد skin test البسيط. وتقدم كميات صغيرة من مستخلصات عالية النقاوة من مولدات الحساسية allergens الشائعة تحت الجلد. وحيث إن موضع الحقن يكون صغيراً، فإنه يمكن اختبار العديد من مختلف المواد، في نفس الوقت، على ظهر الشخص. وفي أقل من ٣٠ دقيقة سوف يرى تفاعل بثرة wheal والتهاب flare المتسبب بواسطة إطلاق وسائط mediators، عند موضع الحقن للمادة (المواد) المتسببة. كما توجد أيضاً اختبارات نوعية معملياً متاحة، لقياس مستويات الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) الكلية والنوعية.

العلاج Therapy

عند اعتبار آلية فرط الحساسية، فإنه يبدو مرجحاً، بأنه توجد طرق عديدة تتداخل مع تفاعل الحساسية. وأبسطها هو تجنب الاتصال مع مولدات الحساسية المعروفة. فلدى العائلات ذات نزعة disposition للحساسية، فإنه ينصح بتجنب لبن البقر للأطفال الصغار جداً، حيث إن ذلك يمكن أن يكون مولداً قوياً للحساسية. فبمجرد أن يحسّ sensitized فإن تجنب مولد الحساسية يعد احتياطاً معقولاً. وسوف

يكون ذلك أسهل، إذا كان مولد الحساسية على سبيل المثال بقايا dander حيوانية، عما لو كانت قد حدثت من حبوب لقاح حشائش.

إن منع الأنتيجين من الوصول إلى الجلوبولين المناعي هـ (IgE) المثبت على الأنسجة، يمكن أيضا أن يكون تأثيرا مستحبا. وقد كانت هذه هي النظرية وراء العلاج من إزالة التحسس desensitization therapy. إذ تحقن جرعات صغيرة للغاية من مولد الحساسية، على مدى فترة طويلة من الوقت، مع الزيادة التدريجية في الكمية. ويعد هذا العلاج ناجحا لنسبة من المرضى، لكن بعض الأفراد لا يستجيبون مطلقا ولدى الآخرين تكون الفائدة قصيرة الأمد. ولا يزال من غير المعروف الآلية الدقيقة التي وراء هذا العلاج المناعي immunotherapy. ولدى بعض المرضى يرتفع الجلوبولين المناعي جـ (IgG) ضد الأنتيجين، ويعتقد بأن هذا الجسم المضاد القافل blocking سوف يكسح الأنتيجين، قبل أن يصل إلى الجلوبولين المناعي هـ (IgE) على الخلايا الحلمية. وكما هو متوقع تكون هذه الطريقة أكثر فعالية جدا في منع أشكال فرط الحساسية الجهازية، عن الموضعية، حيث لا يستطيع الأنتيجين أن يدخل أبدا إلى الدم. ومع ذلك، فحيث إن إنتاج الجلوبولين المناعي هـ (IgE) يكون معتمدا على خلية-ت فإن الفوائد من حقن كميات صغيرة من الأنتيجين، قد يكون لها علاقة بإنتاج التحمل tolerance أو حتى تأثيرات خلية-ت المثبطة.

ويتضمن علاج الحساسية ذات الأعراض symptomatic استخدام مضادات الهستامين antihistamines والاسترويدات القشرية corticosteroids لقفل تأثيرات الوسائط المنطلقة. ويرفع ثيوفيللين theophyllene مستوى أدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic - AMP وبذا يشبط إطلاق الوسيط، على حين أن كروموجليكات الصوديوم sodium chromoglycate وأيزوبرنالين isoprenaline يرتبطان بالمستقبلات الأخرى على الخلايا الحلمية، ليجعلها مقاومة للإطلاق.

دور الجلوبولين المناعي هـ Role of IgE

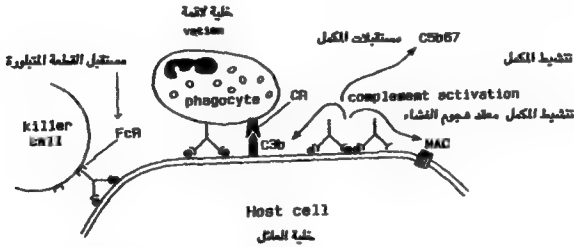
كما أشير إليه أعلاه، فإن الوسائط الموجودة في الخلايا الحلمية تؤدي دورا مركزيا في الالتهاب inflammation. إن الإطلاق للمحكوم بالعطب الفيزيائي لمستجبات لتفاعل

مناعي مثل مسموم الحساسية anaphylatoxin أو الجلوبيولين المناعي هـ سوف تكون ذات فائدة ملحوظة للعائل المصاب . وقد أشير إلى تضمين الجلوبيولين المناعي هـ في التحكم في الديدان الطفيلية ، وهى مشكلة صحية تبثلي afflicts ثلث تعداد العالم . وتدخل أنتيجينات من الديدان الطفيلية الجسم خلال مخاطيات المعى ثم تدخل العقدة الليمفاوية الصارفة draining . ويتج عن نوع الأنتيجين وموقعه وربما عوامل أخرى إنتاج الجلوبيولين المناعي هـ النوعي . وسوف يرتبط هذا الجسم المضاد النوعي للدودة بخلية حلمية مخاطية ناضجة في العقدة الليمفاوية . وسوف تترك هذه الخلايا العقدة الليمفاوية ، وتهاجر عن طريق الأوعية الليمفاوية والقناة الصدرية والدم عائدة للمخاطيات mucosa فإذا عبرت أنتيجينات الدودة الغشاء المرتبط بالجلوبيولين المناعي هـ بعدئذ ، سوف تطلق الوسائط . ويؤدي هذا إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية ، وإلى جذب الخلايا الأيوسينوفيلية والخلايا المتعادلة إلى المكان . كما سوف تسمح أيضاً نفاذية الأوعية الزائدة بتوارد Influx المكمل والجلوبيولين المناعي ج . وتساعد كل هذه الآليات على استبعاد الطفيل .

نوع ٢ : السام للخلايا Cytotoxic : Type II

إذا تفاعل جسم مضاد مع تكوين فوقي epitope على الخلية ، عندئذ يمكن للخلية أن تتدمر بعدد من الآليات (الشكل رقم ٢, ٩) . فيمكن أن تبتلع الخلية بواسطة الخلية الملتزمة ، عن طريق اختزال شحنة السطح الناتجة عن طريق التفاعل مع الجسم المضاد وبواسطة التحسيس المباشر . والأخذ بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة ، أو الأخذ بواسطة مستقبل المكمل بعد تنشيط المكمل ، بواسطة معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد . ويمكن أن يكون تنشيط المكمل وسيطاً في موت الخلية ، وعمل معقد هجوم الغشاء membrane attack complex . كما يمكن أيضاً أن تهاجم الخلية بألية محللة خلوية cytolytic متميزة ، تحتاج إلى وجود خلية نوعية مستهدفة مرتبطة بالجسم المضاد . ولا تستطيع الخلايا المبتلعة أن تبتلع خلوية الأهداف الكبيرة ، لذا فإن محتويات الحبيبة والجسم المحلل تطلق في مواجهة للهدف المحسس مسببة تدميره . ويتم التعرف إلى القطعة المتبلورة ، لهذا الجسم المضاد المرتبط بواسطة الخلايا الفعالة ، التي تدمر الهدف

من خلال إطلاق مركبات سامة خارج خلوية . وتؤدي سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية (ADCC) بواسطة كل من الخلايا النخاعية myeloid غير الالاقمة (المتعادلة) والأيو سينوفيلية ووحدات الخلية) وبواسطة الخلايا الليمفاوية الكبيرة للحبيبة، التي تم تسميتها « خلايا قاتلة Killer cells ». وهذه الخلايا القاتلة هي بالتأكيد خلايا قاتلة طبيعياً، تتعرف إلى تركيب الخلية الهدف غير المعروفة في غياب الجسم المضاد، ولكنها يمكن أن تستخدم الجسم المضاد، إن وجد.



شكل رقم (٢، ٩). نوع فرط الحساسية نوع - ٢ . ويكون النقص عبارة عن إنتاج جسم مضاد يرتبط بسطح خلية العائل . ويوجه الجسم المضاد ضد تكوين فوقي (●) والتي يمكن أن تكون جزيئات من الذات، وفي مرض مناعة ذاتية autoimmune disease ، أو جزيئات مثل دواء أو منتجاً ميكروبياً ادعص سلباً على سطح الخلية . ويمكن للجسم المضاد المرتبط أن يستحث عطب الخلية بواسطة عدد من الآليات الفعالة . ويمكن للجسم المضاد وحده أو بارتباطه conjunction مع مكونات المكمل أن يحسن opsonize الخلية، ومن ثم تستطيع الخلايا الالاقمة أن تتعرف إلى الخلية وأن تبتلعها باستخدام مستقبلات القطعة المتبلورة FcR أو مستقبلات المكمل CR . وسوف تنتج معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد C3b الذي يعمل كمحسّس opsonin لكن معقد هجوم الغشاء (MAC) membrane attack complex يمكن أيضاً أن يتولد ليعطى تحللاً مباشراً . ويمكن لتحلل المضرج bystander lysis الوسيط بواسطة C5b67 ، أن يؤثر في الخلايا المجاورة مضيقاً إلى مساحة النسيج المتأثر . ويمكن أن ينتج عن الربط التقاطي لمستقبلات القطعة المتبلورة Fc إنتاج شقوق الأكسجين oxygen radicals ومركبات أخرى بواسطة الخلايا الالاقمة، التي لا تكون قادرة على ابتلاع الدقائق الكبيرة . ويمكن أيضاً أن تتولد سمية الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية، بواسطة الخلايا القاتلة . وسوف تؤدي كل هذه الآليات إلى تدمير خلية العائل ، وإلى استحثات استجابة التهابية .

ويمكن أن تبدأ تفاعلات نوع - ٢ بواسطة ارتباط جسم مضاد بمكون أنتيجيني من الخلية، ويشمل تأثيرا محللا خلويا، يرى في حالة نقلات الدم غير المتطابق mismatched وفي عدم التوافق incompatibility لعامل ريزاس Rhesus. وسوف يؤدي إنتاج أجسام مضادة ضد خلايا المريض الخاصة إلى أمراض المناعة الذاتية. وتوجد أجسام مضادة ذاتية autoantibodies ضد خلايا الدم الحمراء للشخص ذاته في مرض فقر الدم المحلل، للدم في المناعة الذاتية autoimmune haemolytic anaemia. ولدى المرضى بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis توجد أجسام مضادة تدمر في وجود المكمل خلايا درقية الإنسان. ويؤدي تنشيط شلال المكمل بواسطة الأجسام المضادة الذاتية ضد المتكثلات القاعدية glomerular basement إلى عطب الكلى لدى المرضى المصابين بعرض جودباستير Goodpasture's syndrome. ويتسبب الوهن العضلي الثقيل myasthenia gravis بواسطة نزع stripping مستقبلات أستيل كولين acetylcholine من الصفائح الطرفية للعضل، بواسطة الأجسام المضادة الذاتية. إن الآليات المحتملة، لأن تعطي هذا المرض المناعي الذاتي، سوف تناقش مؤخرا.

وتوجد أمثلة عديدة من هذه التفاعلات السامة خلويا، أو المحللة خلويا، التي يمكن أن تتسبب بواسطة تفاعل مناعة ذاتية ضد المواد الغريبة، المتصلة بأغشية خلايا الدم الحمراء، أو الخلايا البيضاء، أو الصفائح. ومن أشهر هذه الأمثلة لهذه الظاهرة أرجوانية سيدورميد Sedormid purpura (المثرية apronal). إن تعقيد الدواء complexing الدواء سيدورميد مع الصفائح الدموية، ينتج عنه استحثاث استجابة جسم مضاد موجه ضد الصفائح المدمص عليها، بعد تدمير تبط هذا الجسم المضاد بالصفائح، التي يكون الدواء متصلا بها، ويسبب تدميرا للصفائح الدموية، وظهور الطفح الأرجواني purpura. ونتيجة لتوضيح الآلية لهذا المرض بواسطة أكرويد Ackroyd في لندن، فقد تم سحب سيدورميد من الاستخدام. وهذا النوع من التفاعل، ربما يكون أكثر انتشارا كما هو معروف بصفة عامة. إن متنوعا من الأمراض المعدية، نتيجة لكائنات سالمونيلا salmonella وبكتيريا السل mycobacteria تكون لها علاقة بأنيميا التحلل الدموي. ويوجد دليل، خاصة في الدراسات عن إصابات السالمونيلا، بأن التحلل الدموي،

إنما يكون نتيجة لتفاعل مناعي ضد السم الداخلي البكتيري من عديد التسكر الدهني lipopolysaccharide الذي يصبح مغطيا على خلايا الدم الحمراء للمريض .
 إن العمل السليم للعديد من الخلايا والعمليات ، إنما يكون محكوما برسل كيميائية chemical messengers ، مثل الهرمونات والناقلات العصبية neurotransmitters ، التي تعمل عن طريق الارتباط بمستقبل على سطح الخلية المستجيبة . وينقل بعدئذ هذا التفاعل على سطح الخلية إلى داخل الخلية ويؤثر signals للخلية بأن تؤدي النشاط المطلوب . فمثلا ، يرتبط الهرمون المنشط للغدة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH) المنتج بواسطة الغدة النخامية pituitary gland لمستقبل نوعي على الخلايا الدرقية .
 ويؤدي هذا إلى تنشيط إنزيم أدينيلات سايكليز adenylyate cyclase الموجود بالغشاء ، وإلى إنتاج رسول ثانوي ، هو أدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic - AMP الذي يستحث نشاط الغدة الدرقية . ويتبع أفراد معينون جسما مضادا ضد مستقبل الهرمون المنشط للغدة الدرقية TSH الخاص بهم ، الذي لا يؤدي إلى تدمير الخلية ، لكنه يحاكي تأثير الهرمون المنشط للغدة الدرقية . وبناء عليه ، فيوجد استحثاث للخلايا ، وإنتاج مفرط من هرمونات الغدة الدرقية .

وبناء عليه ، ففي نوع ٢ من فرط الحساسية ، يكون إنتاج جسم مضاد ضد مركب الذات ، أو ضد أنتيجين غريب مرتبط بسطح الخلية ، أو عامل معد أو مادة حاملة سببا في تفاعلات العطب . ويتسبب العطب بواسطة تنشيط آليات دفاع العائل في تجهيز غير مناسب .

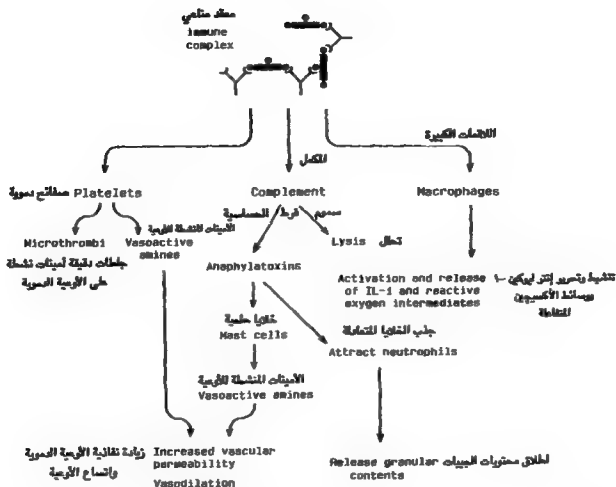
نوع ٣: المعقد المناعي Type III: Immune Complex

كما سبق وصفه ، عندما يرتبط أنتيجين ذائب مع جسم مضاد ، فإن الحجم والشكل الفيزيائي للمعقد المناعي المتكون ، سوف يعتمد على الكميات النسبية للمركبات المشاركة (الشكل رقم ٢٢ ، ٣) . وسوف تعتمد كميات الأنتيجين والجسم المضاد المطلوبة ، لتكون تجمعا كبيرا على قسم الجسم المضاد ، وعلى تكافؤ الأنتيجين وعلى أشياء أخرى . وتحت الظروف المناسبة ، يمكن للمعقدات المتكونة ، أن تترسب من المحلول . ويصل تفاعل الترسيب أقصاه ، عندما يعرف بالتساوي equivalence

وسوف تتكون معقدات كبيرة. وتعد وحيدات الخلايا واللاقمات الكبيرة، وباستخدام مستقبلات القطعة المتبلورة Fe ، شديدة الكفاءة في الارتباط، وإزالة المعقدات الكبيرة. ويمكن لنفس هذه الأنواع من الخلايا أيضا، أن تستبعد المعقدات الأصغر المصنوعة في وجود وفرة من الجسم المضاد، ولكنها تكون غير كافية نسبيا في إزالة تلك المتكونة في وفرة من الأنتيجين. وتزال أيضا المعقدات الكبيرة بواسطة الخلايا البيضاء، والمتعادلة، لكنها غير كفاء في إزالة تلك الصغيرة الذائبة. وإذا ظهر موقف يقلل وفرة الأنتيجين، بعدئذ لا تزال المعقدات المتكونة، ويمكن أن يطلق ماثرتها استجابة التهابية حادة. وبعد هذا جزءا من استجابة العائل العادي ضد الإصابة، ومع ذلك، إذا ثابر المعقد، أو أصبح مضادا في الأنسجة بعدئذ، فإن التفاعلات المناعية المرضية *immunopathological* سوف تعقب. وبهذا فيبدو نوع - ٣ من فرط الحساسية عبارة عن نقص في النظم، متضمنا الخلايا اللاقمة والمكمل، التي تزيل المعقدات المناعية، أو إذا كان الجهاز مثقل الحمل، وأن المعقدات قد أعطيت فرصة لتصبح مترسبة في الأنسجة. ويحدث هذا الوضع الأخير، عندما لا تستبعد الأنتيجينات على الإطلاق، مثلما هو الحال مع الإصابة المتأخرة بكائن ميكروبي، أو المناعة الذاتية والاتصال المتكرر مع عامل بيئي.

إن ضرر النسيج الذي ينتج من ترسيب معقدات مناعية، يتسبب بواسطة تنشيط المكمل والصفائح الدموية والخلايا المتبلعة، وهو في جوهره استجابة التهابية حادة (الشكل رقم ٩، ٣). وسوف ينتج عن تنشيط المكمل إنتاج سموم فرط الحساسية $C5a$, $C3a$, *anaphylatoxins*، التي تثير الخلايا الحلمية لتحرر محتويات حبيباتها. وتؤدي هذه الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية، وفي عوامل الجذب الكيميائي إلى تدفق الخلايا المتعادلة، التي تبدأ في إزالة المعقدات المناعية. وأثناء هذه العملية تتحرر من الخلايا المتعادلة محتويات حبيباتها من الإنزيمات محللة البروتين *proteolytic enzymes*. ويؤدي هذا إلى مزيد من عطب النسيج، ويكثف الاستجابة الالتهابية، ويمكن أن تصبح مكونات مسار المكمل متصلة بسطح الخلايا المجاورة مؤدية إلى تحللها.

ويمكن أن تنشط الصفائح الدموية، لتحرر الأمينات النشطة على الأوعية الدموية *vasoactive amines* بواسطة ارتباط المعقدات المناعية بسطوحها، أو من خلال فعل عامل تنشيط الصفائح الدموية المتتجة، بواسطة تفريغ حبيبات *degranulation* الخلايا



شكل رقم (٣، ٩). نوع - ٣ من فرط الحساسية. سوف تنشط المعقدات المناعية عددا من الآليات المناعية. فهي تعمل على شلال المكمل لإنتاج $C3a$ ، $C5a$ ، وهي سموم فرط الحساسية، التي بالتالي تسبب تفرغ حبيبات *degranulation* الخلايا الحلمية والخلايا القاعدية. كما يمكن أيضا للمكمل أن يسبب تحللا للخلايا عندما يترسب المعقد في الأنسجة. وسوف تؤدي الأمينات النشطة على الأوعية الدموية المنتجة من الخلايا الحلمية، والصفائح الدموية إلى اتساع الأوعية وزيادة نفاذية الأوعية، نتيجة لتراجع الخلايا الطلائية الداخلية. وسوف تتجلب الخلايا المتعادلة إلى الموقع وتحاول إزالة المعقدات. فإذا صيغت هذه في الأنسجة فإن بعض الخلايا المتعادلة سوف تمهد صعوبة في ابتلاع المعقدات وبالتالي لن تطلق محتويات حبيباتها. وسوف يؤدي هذا إلى عطب أكثر للنسيج. إن تجمع الصفائح، من خلال مستقبلات القطعة المتبلورة Fe ، سوف ينتج جلطات دقيقة يمكن أن تؤدي لعطب النسيج عن طريق إحداث نقص دم موضعي *ischæmia* بمعنى نقص الأكسجين. وربما تمهد اللاقعات الكبيرة التي تأخذ المعقدات صعوبة في تدميرها، والاستحثاث المستمر من هذه الخلايا يؤدي إلى إطلاق مختلف وحيدات الكاين *monokine* وأيضا إلى تنشيط اللاقعة الكبيرة.

الحلمية . إن تجمع الصفائح الدموية بواسطة المعقدات ، ينتج عنه أيضا تجلطات دقيقة microthrombi تؤدي إلى قلة دم موضعي ischaemia ومزيد من الضرر للخلية . وعموما ، تعتمد درجة وموقع العطب على النسبة بين الأنثيجين ، والجسم المضاد . وعند التساوي equivalence أو زيادة طفيفة لأي من مكوني المعقد يترسب عند موضع حقن الأنثيجين . ويحدث تفاعل موضعي معتدل لنوع - ٣ من فرط الحساسية ، بمعنى تفاعل أرثاس Arthus' reaction . وعلى النقيض ، فإن المعقدات التي تتكون في وفرة كبيرة من الأنثيجين ، تصبح دائمة وتذهب مع دورة الدم مسببة تفاعلات جهازية أكثر خطورة ، بمعنى مرض المصل serum sickness ، أو في النهاية تترسب في الأعضاء ، مثل الجلد والكلبي والمفاصل . وسوف يعتمد هذا المرض وفترة وقته على الحالة المناعية للفرد .

فإذا حقن أنثيجين ذائب داخل الجلد intradermally في فرد يكون لديه جسم مضاد مرسب سابق الوجود Pre-existing بعدئذ يظهر احمرار redness وانتفاخ swelling يصاحبهما حرارة وألم ، وذلك خلال بضع ساعات ، ثم يزول resolve بعد ٢٤ ساعة . ويكون تفاعل أرثاس هذا نتيجة لترسيب معقد مناعي ، عند موقع الحقن غالبا داخل جدر الأوعية الدموية الصغيرة . وينشط المكمل وتبدأ استجابة النهاية . وتحدث هذه التفاعلات لدى الأفراد المصابين بالسكر diabetics الذين يكونون قد تعاطوا العديد من حقنات الأنسولين insulin والذين ينشأ لديهم مستويات عالية من الجلوبيولين المناعي ج (IgC) ضد تحضير الأنسولين (عادة يكون من أصل بقرى bovine أو خنزيري porcine) . ومع تقديم الأنسولين البشري معاود الارتباط recombinant فإن هذه لن تكون مشكلة بالمرّة .

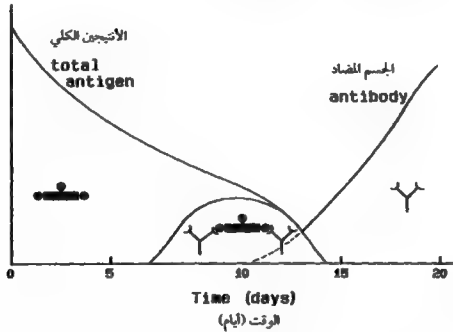
وقد توضح تفاعلات أرثاس في جدر الشعبتين الهوائيتين bronchi أو الحويصلات الهوائية alveolar التفاعلات الربوية asthmatic التي تحدث من ٧ إلى ٨ ساعات بعد استنشاق الأنثيجين . ويتسبب عدد من الحالات المرتبطة بالعمل / التسلية pastime بواسطة تفاعلات فرط الحساسية نوع - ٣ . والذين يعانون يتكشف لديهم صعوبات تنفسية خلال ٦ إلى ٨ ساعات بعد التعرض للأنثيجين . فاستنشاق أنثيجينات موجودة في القش المتعفن mouldy hay يؤدي إلى حالة تعرف برئة الفلاح Farmer's

lung . وحالات مشابهة، يطلق عليها عادة التهابات حساسية الحويصلات الهوائية خارجية المنشأ extrinsic allergic alveolitis توجد في صناعة التخمير brewing حيث يكون عمال شعير التخمير maltworkers محسسين sensitized ضد أسبرجيللاس كلافاتاس *Aspergillus clavatus* الموجود بالشعير الملوث، وحتى في صناعة الألبان dairy حيث يتسبب مرض غاسل الجبن cheese washer's disease من بنيسيليام كازيائي *Penicillium casei* . ويسبب تراب البراز الجاف للحمام ما يسمى رئة غاوي الحمام Pigion fancier's lung كما أن بروتينات مصل الجرذ rat المفرزة في البول يمكن أن تسبب تأثيرات غير طيبة للمتعالين مع الجرذ.

ويمكن أن يسبب إطلاق الأنتيجينات من كائن معد لإحداث تفاعل نوع -٣ . كما أن عددا من الديدان الطفيلية أيضا، على الرغم من أنها غير مستحبة، يسبب ضررا قليلا، أو لا يضر . ومع ذلك، فإذا قتلت الدودة، فإنه يمكنها أن تسكن lodged في الأوعية الليمفاوية، وتبدأ الاستجابة الالتهابية بواسطة معقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد التي تسبب قفل blockage الانسياب الليمفي . ويؤدي هذا إلى حالة ما يعرف بداء الفيل elephantiasis الذي فيه يمكن أن يحدث انتفاخ ضخم . وفي بعض حالات السل وساركويدوزيس sarcoidosis والجذام Leprosy والإصابات بالميكروبات السبحية streptococcal ، فإنه يمكن أن ترى جروح النهاية أساسا في الأرجل . ويطلق على هذه باختلافها الحمرة العقدية erythema nodosum والتهاب الأوعية العقدي nodular vasculitis والحمرة المقساء erythema induratum التي قد تكون بسبب ترسيب المعقدات المناعية وإحداث تفاعل أرتاس .

وينتج مرض المصل serum sickness ، كما توحى التسمية لدى الأفراد المحقون بمصل غريب، وقد تم وصفها سريعا بعد التقديم عن طريق الإعطاء بالحقن، لأغراض علاجية، لمضادة سم الدفتيريا diphtheria antitoxin المعد في الخيول . إذ يستبعد المصل الغريب، أو المادة الأنتيجينية الأخرى، من الدوران على مدى فترة من بضعة أسابيع، ولكن قد تظل كميات كبيرة موجودة عند الوقت، الذي تحدث فيه استجابة مناعية ضد المادة الغريبة (الشكل رقم ٤، ٩) . ويتج عن هذا تكوين معقدات من الأنتيجين/ الجسم المضاد، التي تصبح مترسبة في الأنسجة لتسبب الطفح الهرشي العام general urticarial

rash ومفاصل joints متنفخة مؤلمة . ولتسبب مشاكل عظمى يجب أن تكون المعقدات في الحجم المضبوط . إذ تزال المعقدات الكبيرة بواسطة اللاقمات الكبيرة من الجهاز الشبكي الداخلي reticuloendothelial كما أن المعقدات الصغيرة جدا، تفشل في أن تستحث استجابة النهاية . وأول شيء يحدث هو أنه توجد زيادة في نفاذية الأوعية، نتيجة لإطلاق الأمينات النشطة على الأوعية vasoactive amines من الصفائح والوسيط بالمعقد المناعي، أو من خلال الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) أو عن طريق إزالة تحبب الخلايا الحليمية الوسيطة بالمكمل . ويؤدي هذا إلى تغيرات في الشعيرات الدموية، مع فصل الخلايا الثلاثية الداخلية، ليسمح للمعقدات بأن تصل إلى الغشاء القاعدي . وتعتمد التغيرات الإكلينيكية على أين تتكون المعقدات، أو أين تسكن - ويكون الجلد والمفاصل والكلية والقلب، أكثر تأثراً خاصة .



شكل رقم (٩، ٤) . المقرر الزمني لمرض المصل . بعد التعرض لمادة غريبة مثل مصل حيوان xenogenic serum أو دواء، توجد فترة يكون فيها الأنتيجين موجودا . وهذه هي الفترة اللازمة لاستحثاث استجابة مناعية ضد الأنتيجين . وعندما يتبع هذا الجسم المضاد، سوف تتكون المعقدات المناعية في المصل . وأثناء وجود هذه المعقدات المناعية، قد توجد أعراض مثل التهاب الكلى nephritis والتهاب المفاصل arthritis والهرش urticaria إذا أصبحت المعقدات مترسبة في الأنسجة . وسوف لا يمكن الكشف عن الجسم المضاد الحر، حتى يتشبع الأنتيجين بالجسم المضاد . وعندما يكون الأنتيجين قد أزيل في النهاية، فإن مستوى الجسم المضاد سوف يرتفع، وتزال المعقدات وتخفي الأعراض .

ويعتمد موقع الترسيب على عدد من العوامل ، مثل إنتاج الأمينات النشطة على الأوعية ، ووجود مواقع ارتباط الأنثيجين ، وحجم المعقدات وقسم الجلوبيولين المناعي وعمليات الدم الديناميكية haemodynamic . ففي الكلية ، يكون لمعقدات صغيرة القدرة على أن تمر من خلال الغشاء القاعدي لمرشحات الكلى glomerular basement membranc على حين لا تستطيع المعقدات الكبيرة ، التي تتراكم بين الطلائيات الداخلية والغشاء القاعدي ، أو في الغشاء الأوسط mesangium . ويكون الترسيب أكثر ترجيحاً في الأماكن الموجودة بها ضغط دم عال ؛ بمعنى في الشعيرات الدموية للمصافي glomerular capillaries ، وفي الأماكن التي تحدث فيها تيارات turbulence مثل التي عند التشعب الثنائي bifurcation للوعاء أو عند المرشحات filters مثل الأغشية العصبية choroid plexus أو الجسم المهدب ciliary body للعين . وكلما استمر الجسم المضاد في التخليق ، فإن الأنثيجين يزال ، وأخيراً يتم إصلاح النسيج .

وتسبب أنتيجينات أخرى غير بروتينات الدم مرض المصل . ففي هذه الأيام من المرجح جداً أن بعض الأدوية تسبب المرض ، مثل البنيسيلين penicillin والسلفوناميدات sulphonamides . وسوف يظهر لدى المرضى الأكثر استعداداً طفوحات rashes (هرشية urticarial أو تشبه الحصبة morbilliform أو قرمزية Iscderlinoform) ، وحمى pyrexia وآلام المفاصل arthralgia وتورم الغدد الليمفاوية lymphadenopathy وربما التهاب الكلى ، الذي يحدث بعد نحو ٨ - ١٢ يوماً من إعطاء الدواء . والمرجح أن العديد من الإصابات البكتيرية والفيروسية ، سوف تشمل على ظهور أعراض متشابهة - طفوحات - وآلام المفاصل وأحياناً دم بالبول haematuria وتزول سريعاً ، والتي ربما تكون علامة على أن الجسم ، إنما يدمر كائنات مرضاً . وفي مواقف أخرى قد تكون الاستجابة ضد الكائن الممرض ذات توابع أكثر خطورة . ففي عقبى التهاب المصافي الكلوية من السبب post - streptococcal glomerulonephritis يمكن الكشف عن الأنثيجينات الاستربتوكوكية في المصافي . وفي التهاب الكبد الفيروسي ، وجدت المعقدات المناعية الدوارة مرتبطة مع الالتهاب حول الشرياني التعقدي periarteritis nodosa . ويبدو أن العديد من الملامح الاكلينيكية للمرض ذاتي المناعي

الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus تنتج من التهاب الشرايين arteritis ، وقد وجد ترسيب من الجلوبيولين المناعي (محتمل معقد مع ح ن د DNA) والمكمل في جروح الجلد ومصابي كلى المرضى بهذا المرض .

نوع-٤ : الوسيطة بالخلية أو المتأخرة

Type IV: Cell-mediated or Delayed

يمكن أن يعرف هذا النوع من فرط الحساسية ، بأنه مستثار نوعي specifically provoked ، وينشأ بطيئاً (٢٤ إلى ٤٨ ساعة) ، مختلطاً بتفاعل خلوي متضمناً الخلايا الليمفاوية واللاقمات الكبيرة . ولا يحدث التفاعل بواسطة الجسم المضاد الدوار ، ولكن بواسطة الخلايا الليمفية المحسنة sensitized ويمكن أن ينقل transferred لدى الحيوانات المعملية ، عن طريق مثل هذه الخلايا ، ولكن ليس بواسطة المصل . ويرى نوع هذه الاستجابة في عدد من تفاعلات الحساسية ضد البكتيريا ، والفيروسات والفطريات وفي التهاب الجلد التلامسي contact dermatitis وفي طرد العضو المزروع . والمثال التقليدي لهذا النوع من التفاعل ، هو استجابة التوبريكولن tuberculin الذي يرى عقب الحقن في الجلد بمشتق البروتين المنقى purified protein derivative (PPD) من عصويات السل لدى الأفراد المحصنين . ويظهر تفاعل التهابي متفخ في الجلد بعد نحو ٢٤ ساعة ، ويستمر لأسابيع قليلة . ولدى الإنسان ، فإن موضع الحقن يكون متخللاً بأعداد كبيرة من الخلايا وحيدة النواة mononuclear وهي أساساً خلايا ليمفاوية ، يصاحبها نحو ١٠ - ٢٠٪ لاقمات كبيرة . وتكون معظم هذه الخلايا في أو حول الأوعية الصغيرة . وتنشأ الاستجابة العادية الوسيطة بالخلية ، عندما يعطى أول تعرض للأنتيجين عشيرة من الخلايا الليمفاوية - ت الذاكرة النوعية للأنتيجين . وتدور هذه الخلايا باستمرار حول الجسم إلى أن تتقابل مع أنتيجين معبراً عنه على سطح خلية ، مقدمة للأنتيجين بمشاركة من قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم . وهي تستحث بواسطة هذا التفاعل ، لتتكاثر ولتنطلق الليمفوكاينات . وتعد الليمفوكاينات مسؤولة عن آليات دفاع العائل الوسيطة بالخلية ، التي تتضمن ليس فقط جذب وتنشيط اللاقمات الكبيرة ، ولكن أيضاً تكشف أصول precursors خلايا - ت سامة الخلايا إلى خلايا فعالة .

وتؤدي هذه الأحداث لاستبعاد المادة الغريبة . وينشأ النوع الرابع لحالة فرط الحساسية ، عندما تحدث استجابة وسيطة بالخلية غير مناسبة أو مبالغ فيها exaggerated .

وتُرى تفاعلات فرط الحساسية الوسيطة بالخلية ، في عدد من حالات الأمراض المعدية ، المزمنة نتيجة المايكوبكتيريا والأوليات والفطريات . ولأن العائل يكون غير قادر على استئصال الكائن الدقيق ، فإن أنتيجينات تثاير وتعطي مؤثرا أنتيجينيا مزمنًا . وبذا فإن التحرر المستمر لليمفوكاينات من خلايا - ت المحسنة ينتج عنه تراكم أعداد كبيرة من اللاقمات الكبيرة المنشطة التي يمكن أن تصبح خلايا طلائية epitheloid . ويمكن أن تندمج هذه الخلايا معا لتكون خلايا عملاقة giant cells . وسوف تعبر اللاقمات الكبيرة عن قطع الأنتيجين على سطوحها مشاركة مع قسمي - ١ و - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، وبذا فسوف تصبح خلايا هدفية لخلايا - ت سامة الخلايا وتستحث مزيدا من إنتاج اليمفوكاين . وتؤدي كل هذه العملية لعطب النسيج مع تكوين سرطان حبيبي granuloma مزمن والنتيجة موت الخلية . ويعتبر تكوين السرطان الحبيبي بمثابة محاولة الجسم ، لعزل موقع للإصابة المثابرة . كما أن السرطانات الحبيبية ، يمكنها أيضا أن تتكون عقب التعرض لمواد عضوية ، غير قابلة للهضم ، مثل السيليكا والتلك talc . وقد يكون الطفح في الحصبة ، وبعض الجروح في بعض إصابات القوباء البسيطة herpes simplex ، نتيجة تفاعلات حساسية وسيطة بالخلية ، حيث يتسبب العطب بواسطة خلايا - ت سامة الخلايا . بناء عليه ، يمكن أن تتم التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية ، في موقف لا يمكنها أن تستبعد فيه الكائن المرض ، لتدمير النسيج .

وأحيانا تتكشف تفاعلات فرط الحساسية نوع - ٤ عقب التحسيس ضد المعادن ، مثل : النيكل والكروم وأيضا ضد المواد الكيميائية البسيطة : مثل مواد الصباغة dyestuffs وثاني كرومات البوتاسيوم (يؤثر في عمال الأسمنت) والبرميولين Primulin من نباتات برميولا primula وسم أيشي Ivy وكيمواويات مثل كلوريد بكريل picryl chloride وثنائي نايتروكلورو بنزين dinitrochlorobenzene وبارا فينيل ثنائي الأمين para phenyl diamine (من صبغات الشعر) . ويعد التحسيس بالنسليدين أحد التعقيدات الإكلينيكية التي تعقب التطبيق الموضعي topical للمضاد الحيوي في المراهم ، أو الكريمات . وهذه المواد ليست أنتيجينية بحد ذاتها ، ولكنها تصبح كذلك فقط عند ارتباطها مع بروتينات

الجلد. وتعتبر خلايا لانجرهانز Langerhans للبشرة كفئا كخلايا مقدمة للأنتيجين مفضلة، تكشف استجابة خلية - ت. وتلتقط هذه الخلايا تلك الأنتيجينات حديثة التكوين، وتنقلها إلى العقدة الليمفاوية الصارفة إلى حيث تستحث استجابة خلية - ت. وغالبا تصبح المواد التي تسبب فرط الحساسية الوسيطة بالخلية، متصلة مباشرة إلى سطح بروتينات خلايا لانجرهانز، ثم تنقل إلى العقدة الليمفاوية. وهنا سوف تستحث خلايا - ت النوعية إلى خلايا ناضجة، وسوف تعود بعد ذلك إلى موقع دخول المادة المهاجمة، وتطلق ليمفوكايناتها. وهذه يمكن أن تساعد في الموقف العادي على إزالة الكائن المرض، ولكن في هذه الحالة، فإن التعرض المستمر، أو اللاحق للمادة الغريبة يؤدي لاستجابة غير مناسبة. ويتميز موقع التفاعل بتخلل الخلية وحيدة النواة، التي تصل إلى قممتها عند ٤٨ ساعة. وتتضمن الأعراض الإكلينيكية في جروح التهاب الجلد بالاتصال contact dermatitis الاحمرار والانتفاخ والمثانات والتقشير scaling وإفراز سائل exudation بمعنى حساسية جلد «إكزيما» eczema.

حالات النقص المناعي Immunodeficiency States

إن الخلايا المتنافسة مناعيا من الأنسجة الليمفاوية المشتقة من الخلايا المجددة والمثانة بالغدة الزعترية، ونخاع العظام، وربما الأنسجة الليمفية المرتبطة بالمعى، يمكنها أن تكون عرضة لعمليات المرض، نتيجة إما لنقص في واحد من مكونات المعقد ذاته، أو ثانويا نتيجة لعملية بعض الأمراض الأخرى، مؤثرة في الوظائف العادية لبعض أجزاء من الأنسجة الليمفية. وقد وصف براتون Bruton لأول مرة عام ١٩٥٣ نقص جلوبيولينات جاما في الدم hypogammaglobulinaemia لدى صبي عمره ٨ سنوات، تكشف لديه التهاب مفاصل عفني septic arthritis في الركبة عند عمر ٤ سنوات، عقب عدة إصابات بالتهاب الأذن الوسطى otitis media والعفن التيموكوكي pneumococcal sepsis والالتهاب الرئوي pneumonia. وقد بين تحليل الحمل الكهربائي electrophoretic أن بروتينات المصل، قد أظهرت الغياب الكامل تقريبا لجزء جاما جلوبيولين. وقد بدا على الطفل، أنه غير قادر على أن يعطي استجابة مناعية ضد التحصين بالتيفود والدفتيريا. ومن المعروف حاليا بأن هذا النوع من النقص، إنما هو واحد فقط من

مجموعة من النقائص النوعية، التي تؤثر في الأنسجة الليمفاوية، التي يمكنها أن تؤثر في كلا الجنسين، وتعبّر عن نفسها عند أي عمر، وأنها محددة *determined* وراثيا أو تنشأ ثانوية لبعض الحالات الأخرى.

وقبل اعتبار العيوب النوعية في استجابة المناعة المكتسبة، فلا يزال عدد صغير من العيوب التي تحتاج إلى أن تؤخذ في الاعتبار في الآليات المناعية الطبيعية، التي من المحتمل أن تتضمن عيوباً في وظيفة الخلية اللاحقة.

نقص آليات المناعة الطبيعية Defective Innate Immune Mechanisms

تأخذ نقائص الوظيفة الابتلاعية شكلين: (١) حيث يوجد نقص كمي *quantitative* في الخلايا البيضاء للدم، قد يكون خلقياً *congenital* (مثل: مرض غياب الحبيبات الخلوية لدى الأطفال *infantile agranulocytosis* أو مكتسباً *acquired* نتيجة لاستبدال نخاع العظام بواسطة نسيج سرطاني أو تأثيرات سامة للكيمويات، (٢) حيث يوجد نقص نوعي *qualitative* في وظيفة الخلايا البيضاء المتعادلة، والتي على الرغم من أنها تبتلع البكتيريا عادياً، تفشل بسبب نقص إنزيمي، في هضمها. ويعرف الشكل الإكلينيكي لهذا النقص بالمرض الحبيبي المزمن *chronic granulomatous disease* وهو حالة متنحية *recessive* مرتبطة بالجنس *sex-linked* متميزة بزيادة القابلية للإصابة مبكراً في الحياة، بواسطة الكائنات الدقيقة ذات الشراسة المنخفضة بالنسبة للفرد العادي. وفي هذه الحالة تفشل وحيدات الخلية والخلايا متعددة الشكل، في إنتاج فوق أكسيد الأيدروجين H_2O_2 نتيجة في نقص تحويلة *shunt* الهكسوز أحادي الفوسفات *hexose monophosphate* الموجود في مسار فوسفات ثنائية النيوكليوتيد لنيكوتين أميد أدينين *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)* الذي ينشط عادة بواسطة الالتقام الخلوي (انظر ص ٤٢). ويمكن أن يظهر نقص إنزيم الخلايا اللاحقة بواسطة اختبار *NBT* (اختزال صبغة نايترولوترازوليوم *nitro blue tetrazolium*) (ص ٤٨٨). إن قدرة الخلايا اللاحقة للمريض على قتل البكتيريا، الذي لا يكون عادة قابلاً للإصابة بها تكون مختزلة جداً، ويمكن للكائنات أن تعيش لمدة ساعتين، أو أكثر داخل الخلية الملتقمة.

وتشمل النقائص الأخرى نقصا في إنزيم نازع الهيدروجين لجلوكوز - ٦ فوسفات $\text{glucose-6-phosphate dehydrogenase}$. وعند هؤلاء المرضى قد يكون اختبار NBT عاديا، لكن النشاط الداخلى خلوي للخلايا اللاحقة يكون مختزلا. وقد تم أيضا وصف نقص في ميلوبيروكسيداز myeloperoxidase . وهذا الإنزيم ضروري للقتل الداخلى خلوي العادي، لكن الخلايا اللاحقة من المرضى بهذا النقص يظهرن اختبارات NBT عادية، وكذلك إنتاج السوبر أكسيد superoxide فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2 . إن النقائص في قدرة الخلايا اللاحقة على الاستجابة للمؤثرات الكيميائية، قد تم وصفها. وتشتمل مثل هذه النقائص على متلازمة الخلية البيضاء الكسولة $\text{lazy leucocyte syndrome}$ وعرض شيديك - هيجاشي $\text{Chidiak-Higashi syndrome}$ ، والأخيرة عبارة عن حالة من الخلل متعدد الأنظمة $\text{multisystem disorder}$ الذي يتميز بوجود محتويات سيتوبلازمية عملاقة giant cytoplasmic في خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية. وفي هذه الحالة تكون حبيبات الجسم المحلل $\text{lysosomal granules}$ تركيبيا ووظيفيا شاذة، ويكون ذلك مصاحبا لاختزال القتل الداخلى خلوي للكائنات الدقيقة.

كما يمكن أن يعاني أيضا نظام المكمل (ص ٣٢) من نقائص معينة في وظيفة، تؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة. وتشمل النقائص التي قد تم وصفها: نقص C1q ونقص C1s , C1r ونقص C2 , C3 , C6 , C7 , C8 وخلل وظيفة مكون C5 . وترتبط هذه الاضطرابات الوظيفية، والتي تكون نادرة جدا، مع زيادة حدوث مرض المناعة الذاتية $\text{autoimmune disease}$ (ص ٤٢٥).

ونحدث أكثر الشذوذات قسوة في دفاعات العائل، كما يمكن توقعه، إذا كان هناك نقص في وظيفة C3 . ويرتبط النقص الشديد، أو غياب C3 بزيادة الاستعداد للإصابة، خاصة التهاب الرئوي والالتهاب السحائي، والتهاب الأذن otitis والتهاب البلعوم. ويمكن أن يبين أن الأفراد الذين لديهم نقص موروث في C3 يكون لديهم تنشيط عادي في C1 , C2 , C4 ولا يحدث تنشيط للمسار البديل، أو للمكونات C5 إلى C9 . وبذا، فإن الجذب الكيميائي العادي (C5a) وعوامل بدء تحلل الخلايا البيضاء (C3e) leucocytosis تكون غائبة.

ويميل الأفراد الذين لديهم نقائص في C1, C4, C2 ألا يكونوا عرضة بصفة خاصة للإصابة بالأمراض المعدية، نتيجة لآليات مساراتهم البديلة الكاملة. وقد يؤدي انعدام وظيفة C5 إلى نقص نشاط الالتقام الخلوي مع مصاحبة ذلك بالإصابات المعادة recurrent ونقص في C6, C7, C8 مع القدرة على تحليل البكتيريا المهية مثل كائنات نيسيريا وسالمونيلا وهيموفيلاس.

وتشمل الأمراض التي تحدث فيها نقائص في مكونات المكمل مرض الخلية المنجلية sickle cell والذئبة الحمراء الجهازية (SLE) systemic lupus erythematosus. ويبدو أنه في مرض الخلية المنجلية (تحتوي الخلايا الحمراء على هيموجلوبين شاذ) يكون راجعا إلى نقص يشمل المسار البديل، وفي الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) يوجد اختزال في مستويات مكون C4، وفي بعض الأحيان مكون C2. وبالإضافة إلى ذلك، فالأشخاص المرضى بالذئبة الحمراء، يكون لديهم منبه نوعي لنشاط الجذب الكيميائي المشتق من C5 مع مصاحبة ذلك بالقابلية للإصابة.

ملخص

يمكن تلخيص النقائص في آلية المناعة الطبيعية، كما يلي:

- ١ - فقدان الحبيبات الخلوية الخلقية Congenital agranulocytosis.
- ٢ - المرض الحبيبي المزمن Chronic granulomatus - نتيجة نقص في NADPH في مسار الخلايا المتعادلة، أو نقص إنزيم نازع الهيدروجين لجلوكوز - ٦ فوسفات.
- ٣ - نقص استجابة الالتقام الخلوي لمؤثرات الجذب الكيميائي.
- ٤ - نقائص في مكونات المكمل (نادرا) - تكون أكثر شيوعا وقاسية في نقص C3 وفي بعض الأحيان ترتبط بها أمراض للمناعة الذاتية.

العيوب الابتدائية Primary Defects

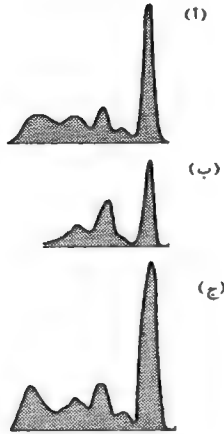
توجد في المجموعة الأولى العيوب الخلقية congenital، التي تؤثر في آليات تخليق الجلوبيولينات المناعية، أو آليات المناعة الوسيطة بالخلية، أو فيهما معا. ويكون النقص في تخليق الجلوبيولين المناعي كاملا في نوع براتون Bruton type لغياب

الجلوبيولين المناعي من الدم agammaglobulinemia، وهو صفة متنحية مرتبطة بكموموسوم إكس، توجد لدى الفتيان، والتي يكون فيها مستوى الجلوبيولين المناعي ج - IgG مختزلاً بنحو العشر والجلوبيولين المناعي - أ و - م بنحو واحد من مائة من القيم العادية. وتعمل آليات المناعة الخلوية عاديًا لدى هؤلاء المرضى، الذين يمكنهم أن يطردوا زراعات الأعضاء، وأن تنشأ لديهم فرط الحساسية المتأخرة العادية ضد السل. ومع ذلك، فإنهم لا يعطون استجابة الجسم المضاد الدوار العادية، ضد اللقاحات البكتيرية ويكونون بذلك حساسين جدًا للإصابات المولدة للقيح pyogenic. ويكون النسيج الليمفي في الزائدة الدودية وبطش باير Peyer's patches مختزلة نوعًا ما، والمرضى لا تتكشف لديهم خلايا بلازما، والمراكز الأمية في العقد الليمفاوية.

وقد وصفت نقائص جزئية في تخليق الجلوبيولين المناعي، التي تؤثر في واحد، أو أكثر من أقسام الجلوبيولين المناعي الرئيسية. فمثلاً: (أ) قد تختزل مستويات الجلوبيولين المناعي - ج أو الجلوبيولين المناعي - أ على حين يرتفع مستوى الجلوبيولين المناعي م، (ب) قد يختزل الجلوبيولين المناعي أ والجلوبيولين المناعي م على حين يكون الجلوبيولين المناعي ج عاديًا و (ج) قد يكون مستوى الجلوبيولين المناعي - أ مختزلاً والأخرى عادية.

ولا يمكن أن يميز الحمل الكهربى electrophoresis للمصل، كما هو مبين في الشكل رقم (٥، ٩) بين مختلف نقائص الجلوبيولين المناعي، وأنه سوف يظهر فقط تغيرات ضخمة في الجلوبيولينات المناعية الكلية. ويكون مطلوباً إجراء تقنيات الانتشار في الهلام والحمل الكهربى المناعي (ص ٤٥٨) باستخدام أمصال مضادة ضد الجلوبيولين المناعي، كي يتم التحليل المفصل لهذه النقائص.

ففي (أ)، التي تكون موروثية كصفة متنحية مرتبطة بكموموسوم إكس، تظهر الأنسجة الليمفية عادية تشريحياً، على الرغم من أن خلايا البلازما، يبدو أنها تصنع الجلوبيولين المناعي - م. ويكون المرضى عرضة للإصابات المولدة للقيح، وتكون الحالة مصحوبة غالباً، ومرتبطة مع فقر الدم ونقص الصفائح الدموية thrombocytopenia ونقص الخلايا البيضاء المتعادلة neutropenia. وفي (ب)، حتى الجلوبيولين المناعي - ج الذي ينتج بكمية عادية، إلا أنه يعتقد بأنه قد تكون بطريقة غير طبيعية، وأنه يكون غير قادر



شكل رقم (٥، ٩). التحقيقات tracings التي تم الحصول عليها من المسح بالأشعة فوق البنفسجية لأنماط الحمل الكهربائي للأصصال البشرية. (أ) مصل عادي، (ب) جاما جلوبيولين مختزل (عرض نقص الجسم المضاد لاحتمال نقص خلية - ب)، (ج) جاما جلوبيولين مرتفع (احتمال سرطان نخاع عظام myeloma). القمم من اليمين لليسر اليومين، جلوبيولينات الفا وبيتا وجاما (انظر الشكل رقم ٥، ٣).

على الارتباط مع الأنتيجين (ج). ويحدث نقص في ٨٠٪ من المرضى المصابين بحالة تعرف باسم عدم تنسيق الحركات العصبية الإرادية وتوسع العروق الشعرية ataxia telangiectasia الذين يكون لديهم استعداد متزايد لإصابات القناة التنفسية العليا والسفلى. ويوجد نقص في خلايا البلازما في الأغشية المخاطية للقناة المعوية، حيث يكون معروفا إنتاج الجلوبيولين المناعي - أ لدى الأفراد العاديين، ويبدو مرجحا بأن المرض يعزى لنقص في الحماية، على مستوى الأغشية المخاطية التنفسية، التي تحدث عادة بواسطة إفراز الجلوبيولين المناعي - أ.

وكل من آليات المناعة الوسيطة بالخلية cell-mediated وتخليق الجلوبيولين المناعي immunoglobulin synthesis يكون فيهما نقص في مرض مرتبط بكموسوم إكس في ذكور الأطفال، المعروف بأنه ينتج لدى الأفراد العاديين، ويعرف بـ النوع السويسري لغياب الجلوبيولين المناعي من الدم Swiss - type agammaglobulinaemia أو النقص المناعي المركب القاسي (SCID) severe combined immunodeficiency إذ يوجد غياب كامل غالباً في النسيج الليمفي في الجسم، وتكون الغدة الزعترية صغيرة جداً، والأنسجة الليمفية للزائدة الدودية وبطش باير غائبة. ولا يستطيع الأطفال الذين لديهم هذه الحالة، أن يصنعوا أجساماً مضادة، أو لا تتكشف لديهم تفاعلات المناعة الوسيطة بالخلية، كما أنهم يعانون من الإصابة البكتيرية و/أو الفيروسية المتقدمة progressive ويعتون خلال سنتين من الولادة.

وفي نوع آخر من حالة النقص تتأثر فقط آليات المناعة الوسيطة بالخلية، ويوجد نقص خلوي في الغدة الزعترية thymic dysplasia ونقص في الخلايا الليمفاوية، من تلك المناطق الموجودة في الطحال والعقد الليمفاوية، التي تكون تحت تحكم الغدة الزعترية. وعلى الرغم من أن الأطفال الذين لديهم هذا النوع النادر من النقص، يمكنهم إنتاج الجسم المضاد الدوار، فإن عدم قدرتهم على كشف المناعة الوسيطة بالخلية، تجعلهم أكثر عرضة للإصابة الفيروسية. ويرتبط أحد أشكال هذه الحالة مع النقص الخلوي في الغدة الزعترية، وغياب الغدة الجاردرقية parathyroid والمعروف باسم متلازمة داي جورج Di George's syndrome.

إن تقسيم منظمة الصحة العالمية (WHO) World Health Organization للنقص في الجسم المضاد كما يلي:

١ - نقص جاما جلوبيولين في الدم المؤقت، لدى الأطفال transient hypogammaglobulinaemia - عندما ينخفض الجلوبيولين المناعي - ج المأخوذ من الأم.

٢ - نقص جاما جلوبيولين في الدم الخلقي congenital hypogammaglobulinaemia المرتبط بكموسوم إكس أو صفة جسمية متنحية autosomal recessive بمعنى ذكور الأطفال فقط.

٣ - نقص مناعي متباين عام common variable immunodeficiency - مجموعة متباينة من الأطفال والكبار .

٤ - نقص مناعي مصحوب بارتفاع الجلوبيولين المناعي م .

٥ - نقص مناعي مع سرطان الغدة الزعترية thymoma .

٦ - نقص انتخابي selective في الجلوبيولين المناعي - أ .

٧ - نقص انتخابي في الجلوبيولين المناعي - م .

٨ - نقص انتخابي في تحت قسم من الجلوبيولين المناعي - ج .

ويلخص الجدول رقم (٩،٣) حالات النقص المناعي الابتدائي .

جدول رقم (٩،٣) . ملخص عن الحالات الرئيسية للنقص المناعي الابتدائي المؤثر على الخلايا الليمفاوية - ت و - ب .

نقائص الخلية الساقية	التعبير	الإصابات
الخلية الساقية للتولد الدموي (جسدية ذاتية متنحية) .	النقص المناعي المشترك القاسي المؤثر على خلايا - ت وخلايا - ب والخلايا المتبلعة	
الخلية الساقية للخلية الليمفاوية (جسدية ذاتية متنحية، البعض مرتبط بالجنس) .	تقليل أعداد خلايا - ت و - ب	البدء المبكر للإصابات في كل الأجهزة مثل : التنفسي والهضمي ، والجلد .
نقص إنزيم نازع أمين الأدينوسين .		
نقائص خلية - ت في الكشف		
نقائص الغدة الزعترية	١ - متلازمة داي جورج (ولادية لكن عادة أسرية) (نقص نمو الغدة الزعترية) مع تناقص خلايا - ت	الإصابات الراجعة الفيروسية والبكتيرية والفطرية ، متضمنة

الإصابات التنفسية الفيروسية.	٢ - الترنح الحركي مع توسع الأوعية الدموية (أتاكسيا تيلانجكتازيا) (جسدية ذاتية متنجية) تؤثر في خلايا - ت وخلايا بلازما - وكلاهما مختزل.	
الإصابات الفيروسية والبكتيرية	نقائص مناعية متباينة تؤثر في خلايا - ت المثبطة Ts وخلايا - ت المساعدة Th.	نقائص في تحت عشائر خلايا - ت
أساسا الإصابات البكتيرية وأحيانا الإصابات الفيروسية.	نقص الجلوبيولينات المناعية لدى الأطفال مع تناقص أعداد خلايا - ب	نقائص خلوية - ب في الكشف. توقف الكشف عند مستوى ما قبل خلوية - ب B - pre (مرتبطة بالجنس, X-linked)
الإصابات بالبكتيريا القبيحة إذا كانت انتخابية يكون نقصا في الجلوبيولين المناعي - م (IgM).	نقص انتخابي في أقسام الجلوبيولين المناعي مع اختزال أعداد خلايا بلازما وخلايا - ب وبعض الأحيان خلايا - ت	نقص في تمايز خلايا - ب النهائي

العيوب الثانوية Secondary defects

يمكن أن تحدث النقائص المكتسبة acquired deficiencies في الآليات المناعية ثانويا secondarily لعدد من حالات المرض المؤثرة في الأنسجة الليمفاوية، مثل مرض هودجكين Hodgkin's disease وسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma واللوكميا leukemia والسرطان الليمفاوي lymphosarcoma. ويمكن أن يحدث أيضا

نقص في الجلوبيولينات المناعية، عن طريق فقد المفرط في البروتين خلال الكلى المريضة، أو عن طريق الأمعاء في فقد الأمعاء المريضة للبروتين protein - losing enteropathy ويمكن أن يؤدي سوء التغذية malnutrition ونقص الحديد إلى استجابة مناعية محبطة depressed، خاصة في المناعة الوسيطة بالخلية. ويمكن أن تكون الإصابات الفيروسية محبطة مناعياً immunosuppressive. فمثلاً، يصيب فيروس الأيدز (اتش. آى. فى HIV) والحصبة وغيرهما من الفيروسات خلايا الجهاز المناعي (ص ٢٤٣). ويمكن أن يؤدي العلاج الطبي، أو الجراحي مثل الأشعة السينية، والأدوية سامة الخلايا والامسترويدات والقسطرة catheterization إلى حالة يطلق عليها «العائل المتسامح» "compromised host" التي يوجد فيها تداخل interference مع فعالية آليات المناعة الطبيعية والمكتسبة (الجدول رقم ١، ٥).

وعلى النقيض من حالات النقص التي تم وصفها الآن، توجد مستويات مرتفعة من الجلوبيولين المناعي في اضطرابات معينة، في وظيفة خلية البلازما، التي تؤدي إلى التكاثر السرطاني malignant في نسيلة معينة، أو عائلة من خلايا البلازما. وفي هذه الحالة، المعروفة بسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma توجد نسيلة سرطانية، لتنتج قسماً معيناً من الجلوبيولين المناعي، عادة الجلوبيولين المناعي - ج أو نادراً جداً أن يكون واحداً من الأقسام الأخرى.

إن تكرار الحدوث بين سرطان نخاع العظام لأقسام معينة من الجلوبيولين المناعي، يعكس مستوياتها النسبية في المصل. ويوجد عادة نقص في تخليق الجلوبيولينات المناعية العادية، الذي يكون مرتبطاً مع نقص استجابة المناعة للعوامل المعدية. وعند الحمل الكهربائي للمصل، يمكن أن ترى حزمة واضحة في منطقة الجلوبيولين المناعي، ويظهر الشكل رقم (٥، ٩) مثلاً لنوع النمط الموجود عند الحمل الكهربائي البسيط على الورق. وتنتج هذه الحزمة الشاذة بواسطة ارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي لسرطان نخاع العظام، الذي يطلق عليه بروتين - إم M-protein. وتوجد لدى نحو ٢٠-٣٠٪ من المرضى سرطان نخاع العظام المتعدد سلاسل خفيفة للجلوبيولين المناعي في البول. وتوجد هذه كجزيئات ثنائية dimers تعرف ببروتين بنس - جونز Bence - Jones protein وترتبط الحالة أيضاً بأعداد مفرطة من خلايا البلازما في نخاع العظام، ودليل

من الأشعة السينية لترسيبات خلية نخاع العظام السرطانية في العظم. ويعطى الجدول رقم (٩, ٤) ملخصاً للنقائص الثانوية وأنواع الكائنات الدقيقة التي يمكن أن تصيب مثل هؤلاء المرضى.

جدول رقم (٩, ٤). ملخص النقائص المناعية الثانوية.

العيوب المؤثرة في الأنسجة الليمفاوية

- ١ - إصابات الخلايا الليمفاوية أو اللاقعات الكبيرة، مثل النقص المناعي الخطير في الإصابات بفيروس الأيدز HIV. أو في مرض الغدد الليمفاوية المصاحب لفيروس الأيدز AIDS. النقائص المؤقتة في إصابات الفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus، إصابات وحيدات الخلية المعدية infectious mononucleosis، الحصبة الألمانية rubella والتهاب الكبد الفيروسي viral hepatitis. الإصابات البكتيرية مثل الجذام leprosy والسل والزهري syphilis يمكنها أن تستحث نقصاً في وظيفة الجهاز المناعي.
- ٢ - سوء التغذية
- ٣ - الأمراض التي تنكأثر فيها الخلايا الليمفاوية lymphoproliferative أو الترسبات الثانوية للأورام.
- ٤ - الأدوية، مثل العوامل سامة الخلايا أو المثبطة مناعياً.
- ٥ - الأدوية التي تتصل بالخلايا البيضاء، وتؤدي إلى تفاعل فرط الحساسية ونقص الخلايا البيضاء leucopenia، مثل: السالفوناميدات sulphonamides.
- ٦ - يمكن للمضادات الحيوية أن تؤثر في وظائف الخلايا المتعادلة واللاقعات الكبيرة، مثل استجابات الجذب الكيميائي وفي بعض الأوقات وظيفة الالتقام الخلوي لللاقعات الكبيرة.

فقد الجلوبيولينات المناعية loss of immunoglobulins

- ١ - العرض الكلوي nephrotic syndrome مع فقد البروتينات بما في ذلك الأجسام المضادة في البول.
- ٢ - فقد الأمعاء المريضة للبروتين protein losing enteropathy - يعني فقداً للجلوبيولين المناعي في المعى، ويحدث هذا أيضاً في مرض الأحشاء الالتهابي المزمن inflammatory bowel disease.
- ٣ - الحروق burns مع الفقد الشديد لسوائل الأنسجة - الذي يكون في بعض الأوقات مرتبطاً بالتثبيط المناعي.

أنواع الكائنات الدقيقة المسؤولة Types of microorganisms involved

- ١ - الفيروسات - مثل : فيروس القوباء البسيطة herpes simplex وفيروسيللازوتر Varicellazoster وفيروس مضخم الخلايا Cytomegalovirus .
- ٢ - البكتيريا مثل : ميكروب القولون (إيشيريشياكولاي) والميكروب العنقودي الذهبي (وستافيلوكوكاس أورياس) والميكروب السبحي البرازي (ستريتوكوكاس فيكالباز) وسيدوموناس إيريوچينوزا Pseudomonas aeruginosa وغيرها .
- ٣ - الفطريات : مثل أنواع كانديدا وأسبرجيللاس فيوميغاتاس .
- ٤ - الأوليات : مثل چيارديا لامبليا Giardia lamblia .

المظاهر الإكلينيكية Clinical Aspects

إن زيادة القابلية للعديد من المعديات يعتبر صفة بارزة في حالات النقص المناعي . ونادرا ما يكون عمر بدء الأنواع الخلقية قبل ٣ إلى أربعة أشهر من العمر ، نتيجة للتأثيرات الواقية للجسم المضاد من الأم . إن الجانب الأكثر تأثرا هو القناة التنفسية ، التي تهاجم بالبكتيريا المولدة للقيح أو الفطريات . ويؤدي نقص الجلوبيولين المناعي - أ للاستعداد للإصابة ، وبصفة خاصة بالإصابة المزمنة للقناة التنفسية . والملاحظ الإكلينيكية الأخرى الأكثر مشاركة مع حالات نقص المناعة ، هي طفوح الجلد skin rashes والإسهال ، وفشل النمو ، والكبد المتضخم والطحال والخراج abscesses المعادة أو التهابات العظام osteomyelitis .

وعندما يوجد نقص في آليات المناعة الوسيطة بالخلية ، تتناقص المقاومة للإصابات الفيروسية ، والتي قد يمكن التعرف إليها بواسطة التقرح necrosis القاسي الذي سوف يحدث عند موقع تقطيع جلدي الإنسان . ويمكن أن يؤدي في مثل هذه الحالات التطعيم بباسيللاس : كالميت . جورين (BCG بي . سي . جي : لقاح السل) إلى إصابة عامة بالسل .

ويجب أن يتضمن فحص الحالات المشتبهة بالنقص المناعي دراسات حول العائلة ، عن أي شذوذات في الوظيفة المناعية . ويمكن أن تساعد وظيفة الخلية الليمفاوية بواسطة الاستحثاث (أ) بعمامل نوعية ، مثل الملزن الدموي النباتي - أ (PHA) أو كونكانافالين - أ (concanavalin A ص ٤٨٧) أو (ب) بواسطة أنتيجين بكتيري نوعي ،

يحقن في أفراد سبق تحسيسهم sensitized للأنتيجين البكتيري عن طريق الإصابة الطبيعية أو التحصين (مثل : عصوي السل tubercle bacillus). ويمكن أن تقدر كميًا مستويات الجلوبيولين المناعي (ص ٤٥٩) وتقدير الاستجابة للتحصين بأنتيجينات قياسية. وقد يكون من المفيد أيضا عمل عدات للدم المحيطي وأشعة - سينية على منطقة الغدة الزعترية.

ويشمل علاج حالات النقص المناعي استخدام المضاد الحيوي المناسب، والإعطاء المنتظم للجلوبيولينات المناعية البشرية للمجموعة pooled. وقد استخدم بنجاح مصل أو زراعة نخاع العظام وثيق التوافق في القرابة، في بعض الحالات، كما تم أيضا استخدام زراعة غدة زعترية جنينية fetal في حالة عدم تكون خلايا في الغدة الزعترية thymic aplasia. ويمكن أن ترفض زراعات grafts نخاع العظام بنفس الطريقة، مثل الزراعات الأخرى (الفصل السابع) ما لم يكن من شخص وثيق القرابة للمستقبل. ويظهر تعقيد إضافي من أن العضو المزروع قد يهاجم خلايا العائل - تفاعل العضو المزروع ضد العائل (GVH) graft versus - host reaction (ص ٣٦٨). وفي حالات نقص المناعة من المرجح أن يكون رفض العضو المزروع أقل المشكلتين. وقد وجد أن التشعيع irradiation الكلي للعقدة الليمفاوية، يكون أفضل من تشعيع الجسم بالكامل بغرض التحكم في تفاعلات العضو المزروع ضد العائل (GVH).

وفيما يلي ملخص لإدارة management حالات النقص المناعي :

- ١ - العلاج بإحلال replacement الجلوبيولين المناعي .
- ٢ - زرع أعضاء grafting الخلايا المتنافسة مناعيا immunocompetent .
- ٣ - الاستشارة الوراثية genetic counselling .
- ٤ - العلاج بالمضادات الحيوية antibiotic therapy .
- ٥ - إمكانية استخدام الإنتروفيرون والوسائل الأخرى، مثل إنترليوكين-١ و-٢، حيث أصبحا متاحين من خلال تقنية ن د معاود الارتباط recombinant DNA technology.

٦ - جليكول عديد الإيثيلين poethyleneglycol المزدوج coupled مع إنزيم ناقل أمين الأدينوسين adenosine deaminase (PEG-ADA) بالنسبة للنقص المناعي المركب القاسي (SCID).

ويوضح الجدول رقم (٩, ٥) العلاج الإحلالي للجلوبيولين المناعي وأشكاله.

جدول رقم (٩, ٥). العلاج الإحلالي بالجلوبيولين المناعي.

المؤشرات Indications

نقص جاما جلوبيولين المرتبط بكر وموسوم إكس.

نقص جاما جلوبيولين المتباين العام.

النقص المناعي المركب القاسي SCID

عرض ويسكوت - ألدريش wiscott - Aldrich syndrome

الأشكال Forms

١ - البلازما البشرية المجمعة والمجزأة على الكحول - الملح (الجلوبيولين المناعي) للاستخدام داخل العضل intramuscular.

٢ - بلازما الإنسان العادية. ومميزاتها عبارة عن تفاعلات عكسية adverse reaction أقل من الجلوبيولين المناعي وأقل ألاماً عند الحقنات. ومن عيوبها احتمال الإصابة بالالتهاب الكبدي ب أو بفيروس HIV المسبب للإيدز.

٣ - الجلوبيولين المناعي للمحور (معامل بالإنزيم) كما في (١) للاستخدام بالحقن في الوريد. ومميزاته أنه يمكن أن يعطى بجرعات كبيرة داخل العضل مع فعل سريع وأقل ألاماً عن (١). وعيوبه الاختفاء السريع من الدم للتحضيرات المعاملة بالإنزيم.

العلاج الوراثي Gene Therapy

لقد أثار العلاج بالجين الجسدي آمالاً عظيمة، لعلاج الأمراض الوراثية. وتتضمن الطريقة غرز inserting جينات عادية في عشاء الخلايا المتأثرة، ومن ثم فإنه ينتج منتج جين عادي بدلاً من ذلك الغائب، أو الشكل الناقص. وقد عولج النقص المناعي المركب القاسي، والذي يكون فيه لدى ثلث المرضى شكل من الكروموسوم

الجلدي المتنحي، مع نقص إنزيم ناقل أمين الأدينوسين، عن طريق غرز جين إنزيم ناقل أمين الأدينوسين في الخلايا الليمفاوية - ت باستخدام ناقلات vectors مشتقة من فيروس عكسي retrovirus. وقد أوضحت النتائج الأولية، حيث إن الخلايا الليمفاوية ت - المحيطية، تكون لها قدرة محدودة للتكاثر، بأن العلاج الطويل الأمد، لابد وأن يحتاج لغرز الجين في خلايا ساقية في نخاع عظام الإنسان متعددة القوة Pluripotent. ومن الصعب عزل هذه الخلايا وغرز الجين المطلوب بكفاءة، لذا فإن مزيداً من العمل لا يزال مطلوباً، قبل أن تصبح هذه الطرق قابلة للتطبيق إكلينيكيًا.

المناعة الذاتية Autoimmunity

إن الصفة الأساسية في الجهاز المناعي لأي حيوان هي أنه، تحت الظروف العادية، لا يتفاعل ضد مكونات جسمه الخاصة. وتوجد آليات، كما سنرى، تسمح للجهاز المناعي أن يتحمل ذاته self ويحطم غير الذات non-self. وأحياناً تتحطم هذه الآليات، وتنتج أجساماً مضادة ذاتية autoantibodies. وتوجد لدى العديد من الأفراد أجسام مضادة ذاتية، يبدو أنها لا تسبب أي مشكلة. ومع ذلك، ففي مواقف أخرى، قد يكون المرض الذاتي المناعة autoimmune disease تابعة sequela لتكوين الأجسام المضادة الذاتية.

ويوجد مدى واسع من الاضطرابات disorders. ومبين بعض الأمراض التي تؤدي فيها الأجسام المضادة الذاتية دوراً في الجدول رقم (٦، ٩) مع الأنثيجينات التي ترتبط بها. وعند أقصى أحد الأطراف، توجد الأمراض النوعية للعضو organ-specific حيث تكون الأجسام المضادة الذاتية موجهة ضد مكونات نوعية للعضو المتورط. وكمثال على هذا أمراض الغدة الدرقية ذاتية المناعة، التي تقع في ثلاث مجاميع: (١) مرض جريشز، أو الإفراز الزائد للغدة الدرقية Graves disease or hyperthyroidism، (٢) ومرض هاشيموتو، أو نقص إفراز الغدة الدرقية Hashimoto's disease or hypothyroidism و (٣) مرض الانتفاخ المخاطي myxoedema الذي يكون بلا وظيفة للغدة الدرقية تقريباً. ولدى كثير من الأفراد يكون هناك تقدم progression نحو هذه الحالات الثلاث. وتعد الغدة الدرقية غدة صماء endocrine تخلق الهرمونات، مثل هرمون الدرقية thyroxin، الذي يكون أساسياً للنمو السليم والأبيض السليم.

جدول (٦, ٩). مدى الأمراض ذاتية المناعة.

المرض	الأنتيجين	الارتباط بأنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA - link	الخطر النسبي*
التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis	ثيروجلوبيولين	DR5	٣, ٢
الانتفاخ المخاطي الابتدائي Primary myxoedema	سطح الخلية	DR3	٥, ٧
مرض جريفز Graves' disease	المستقبل هرمون مستحث TSH الغدة الدرقية	DR3	٣, ٧
فقر الدم الوبيل Pernicious anemia	عامل داخلي	DR5	٥, ٤
البول السكري المعتمد على الأنسولين Insulin - dependent diabetes	خلايا الجزر	DR3, DR4	٦, ٨, ٥
متلازمة جودباستير Goodpasture's syndrome	الغشاء القاعدي لمصافي الكلى والرئة	DR3/4	١٤, ٣
التليف المراري الابتدائي Primary biliary syndrome	الميتوكوندريا	DR2	١٣, ١
التهاب القولون التقرحي Ulcerative colitis	الدهون السكرية بالقولون	---	---
التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid colitis	الجلوبيولين المناعي - ج (IgG)	DR4	٤, ٢
الذئبة الحمراء الجهازية Systemic lupus erythematosus	ح ن د، البروتينات النووية	DR3	٥, ٨

* إن الخطر النسبي ماهو الا مقياس لتزايد فرصة ظهور المرض في الأفراد الذين لديهم أنتيجين HLA من نوع معين نسبة إلى هؤلاء الذين يتقصهم الأنتيجين .

ويوجد لدى مريض جريئز جسم مضاد ذاتي، يرتبط بمستقبل الهرمون المستحث للغدة الدرقية (TSH) ويسبب إطلاق منتجات الغدة الدرقية، في غياب الهرمون المستحث للغدة الدرقية. وهذا هو نوع - ٢ لتفاعل فرط الحساسية، الذي يجعل الغدة الدرقية مفرطة التفاعل over-reactive. أما في التهاب الغدة الدرقية لمرض هاشيموتو، فإن جسما مضادا نوعيا ضد بروتين الغدة الدرقية، ثيروجلوبيولين thyroglobulin، يكون موجودا. وتصبح الغدة متخللة infiltrated بالخلايا الليمفاوية والخلايا اللاقمة مسببة التهاب وتضخم الغدة الدرقية goitre. وبالإضافة للتدمير الوسيط بالخلية، فإن الجسم المضاد ضد الثيروجلوبيولين thyroglobulin يعتقد بأنه يضيف إلى عملية المرض، بكونه مسببا، لأن يحلل المكمل الخلايا الدرقية المغطاة بالثيروجلوبيولين. ويتضمن التدمير الأكثر تقدما، الذي يرى في الانتفاخ المخاطي myxoedema عددا من الآليات المناعية متضمنة الأجسام المضادة الذاتية، ضد عدد من مكونات عضو معين. ويكون التدمير وسيطا باللاقمات الكبيرة وتفقد غالبا كل الوظائف.

وعند الطرف الآخر من مجال المناعة الذاتية، تكون الأمراض غير النوعية للأعضاء حيث يكون كل من الجرح والأجسام المضادة غير قاصرتين على عضو واحد. وتعد الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus (SLE) مثلا على مثل هذا المرض. وتتميز هذه الحالة بالطفح الوجهي، الذي يشبه الفراشة butterfly-shaped مشابهة للون الذئب (لوبياس الكلمة اللاتينية للذئب)، وهو جهازى بمعنى: تورط أكثر من عضو، وتشير كلمة إريثماتوزاس إلى احمرار طفح الجلد. وتوجد الأجسام المضادة ضد ح ن د (DNA). لكن وجد آخرون أن هذا يتفاعل مع عدد من المكونات الخلوية. وتتكون المعقدات المناعية بين هذه الأجسام المضادة، ومنتجات الخلايا المعطوبة، مثل ح ن د. ويمكن أن تكون هذه المعقدات المناعية ترميبا، أو تصبح مترسبة على عدد من المواقع. وسوف يستحث الالتهاب العام بواسطة هذه المعقدات، وكذلك بواسطة سمية الخلايا الوسيطة بالخلية، المعتمدة على الجسم المضاد وتنشيط الخلايا اللاقمة. ويمكن أن يدخل المرض في الشفاء remission عندما يزال مصدر الأنتيجين، وعندما تزال المعقدات المناعية. ولكنها مع ذلك، سوف ترجع إذا حدث مزيد من عطب الخلية. وبين هذين الطرفين النقيضين، توجد اضطرابات وظيفية، حيث يميل الجرح

للمركز localized في عضو مفرد، لكن تكون الأجسام المضادة غير نوعية لعضو. ففي تليف المرارة الابتدائي primary biliary cirrhosis تكون القناة ductule المرارية الصغيرة، هي الهدف الرئيسي للخلايا الملتهبة، لكن الأجسام المضادة تكون موجهة ضد عضوية موجودة في كل الخلايا - هي الميتوكوندريا mitochondria.

يعاني عدد من المرضى بأمراض المناعة الذاتية من أكثر من حالة. وعندما يحدث ذلك، فإن الأمراض تميل إلى تأتي من نفس منطقة مجال المناعة الذاتية autoimmune spectrum وبناء عليه، فإن المرضى بالتهاب الغدة الدرقية، يكثر لديهم حدوث فقر الدم الخبيث pernicious anaemia، على غير المتوقع حدوثه في تجمع عشوائي. ويوجد نفس الموقف عند الطرف غير النوعي للعضو، حيث يرتبط مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) مع التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis وعدد آخر من الاضطرابات الوظيفية.

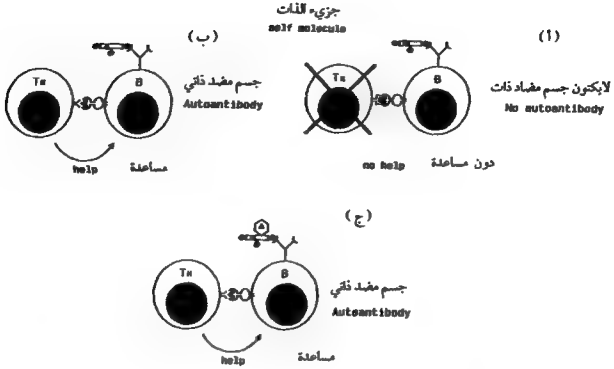
ويبدو أن العوامل الوراثية تؤدي دوراً في إحداث أمراض المناعة الذاتية. وتوجد أمراض المناعة الذاتية سارية لدى العائلات. ويميل الأقارب الحميمون للذين يعانون، لأن تظهر لديهم مستويات مرتفعة من الأجسام المضادة الذاتية، على الرغم من أن هذه قد لا تعبر عن نفسها كمرض ظاهر. كما توجد أيضاً ارتباطات قوية بين العديد من أمراض المناعة الذاتية، وأنثيجينات الخلايا البيضاء البشرية HLA معينة النوعيات (الجدول رقم ٦، ٩) مما يعتقد أن جين المقاومة Ir gene قد يكون مسؤولاً.

والسؤال الذي يطرح نفسه الآن، هو: كيف يمكن إطلاق تكوين الجسم المضاد الذاتي؟. توجد عدد من الطرق التي يمكن بها التغلب على آليات تحمل الذات self-tolerance. وتتضمن أولاً تعرض الجهاز المناعي لجزيئات معزولة sequestered عادة داخل الأعضاء. ولقد اقترح بأن أي حادث مؤسف، يسبب تحرر هذه الجزيئات، لا بد وأن يقدم فرصة لتكوين الجسم المضاد الذاتي. ويظهر الأنتيجين المختفي، أو المعزول للوجود، وأشهر الأمثلة على ذلك، الحيوان المنوي، ونسيج عدسة العين Lens. ومع ذلك، فإنه يبدو أن حقن مستخلصات من هذه الأنسجة، لا تظهر بسهولة استجابة الجسم المضاد، وأن العديد من هذه الجزيئات المعزولة، تدخل في الواقع في دوران الدم.

وبناء عليه فإن تعرض accessibility الجزئي للجهاز المناعي، يبدو أنه لا يكون ذا أهمية عظمى في توليد المناعة الذاتية.

وما قد يكون أكثر أهمية في توليد استجابة مناعية، هو ما إذا كان الجزئيء مقدما للجهاز المناعي في شكل، وعند تركيزه، يمكنه أن يستحث الاستجابة. ولكي تتولد الاستجابة المناعية، يجب أن يكون الأنتيجين مقدما على سطح الخلية متلازما مع جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم وهذا المعقد يجب أن يتم التعرف إليه بواسطة خلية - ت المساعدة. وحيث إنه يمكن الكشف بسهولة عن خلايا - ب ذاتية التفاعلية، فإنه يبدو أن الببتيدات الذاتية، يمكنها أن تشارك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم، لذا فإن مفتاح التحكم في المناعة الذاتية، لا بد وأن يكون على مستوى خلية - ت. وكما نوقش سابقا عند اعتبار الحمل في الموقف العادي، فإن خلايا - ت يمكن ألا تكون مستجيبة بسبب الحذف النسيلى clonal deletion والتثبيط النشط المتسبب بواسطة خلايا - ت أخرى، أو باللاقمات الكبيرة، أو الفشل في تقديم الأنتيجين. ويوجد كثير من الطرق، يمكن بها تبديل عدم الاستجابة، بحيث تؤدي إلى المناعة الذاتية.

وقد تم إجراء دراسات تجريبية عن مراوغة التحمل tolerance evasion بواسطة الأنتيجينات المبدلة على البروتينات المنقاة، وتزاوجات الهابتينات مع البروتينات، وكذلك بالأنتيجينات الخلوية. وبعض أغلب العمل المحدد، ذلك الذي أجرى بواسطة ويجل Weigle وبين أن الأرانب التي تجعل متحملة لزالل مصل البقر bovine serum albumin (BSA) ثم تحصن بعد ذلك بأنتيجين تقاطعي التفاعل، هو زلال مصل الإنسان (HSA) فإنه في النهاية، سوف يصنع أجساما مضادة، يمكنها أن تتفاعل مع زلال مصل البقر (BSA). كما تم الحصول على نفس النتيجة من زلال البقر للمحور كيميائيا، في موضع زلال مصل الإنسان. وفي حالة التحمل tolerant state فإن خلايا - ب ذات القدرة على صنع أجسام مضادة ضد زلال مصل البقر، تكون موجودة، لكنها تكون غير قادرة على إنتاج أى جسم مضاد، بسبب النقص في خلايا - ت المساعدة (الشكل رقم ٦، ٩). إن خلايا - ت النوعية لزالل المصل البقري، التي يمكنها أن تقدم هذه المساعدة، قد جعلت غير مستجيبة لمجموعة جديدة من التكوينات الفوقية لخلية - ت



شكل رقم (٦, ٩). استحثاث للمناعة الذاتية بواسطة استحثاث مساعدة خلوية - ت (١) في الوضع العادي تكون خلايا - ب موجودة، ويمكنها أن ترتبط مع جزيئات الذات. ولهذا الجزيء تكوين فوق (●) لخلية ب - وسيحتوى على نتائج سوف تعرف إليه خلوية - ت عندما تشارك مع جزيئات MHC، وهو التكوين الفوقي الخاص بخلية - ت (■) فإذا أنتجت خلوية - ت، في الخلية الزعترية، التي تتفاعل مع أنتيجين الذات هذا في إطار MHC بعد ذلك، فإنها سوف تزال وظيفيا، بمعنى: أن تحذف أو تكبح. وبناء عليه فإن خلوية - ب ذاتية التفاعلية، سوف لا تستقبل المساعدة، ولا ينتج الجسم المضاد الذاتي. فإذا عرضت خلوية - ب هذه لمعامل مساعدة، فإنها بعد ذلك سوف تنتج الأجسام المضادة الذاتية (ب) جزيء الذات قد تم تغييره لذا فإن تكويننا فوقيا جديدا (▲) قد أنتج، أو أن الفرد قد تعرض لأنتيجين به نفس التكوين الفوقي لخلية - ب لكن بتكوينات فوقي مختلفة لخلية - ت (مثل الوضع مع زلال مصل البقر لويجل). بعدئذ يمكن أن توفر مساعدة بواسطة خلايا - ت المستجيبة لهذا التكوين الفوقي الجديد وتكشف المناعة الذاتية. (ج) يرتبط دواء أو مكون ميكروب مع جزيء الذات، ويقدم للتكوين الفوقي لخلية - ت (▲) التي يمكنه بعدئذ أن يوفر المساعدة، لإنتاج الأجسام المضادة الذاتية. وعلى الرغم من أن هذا التوضيح يبين إنتاج الجسم المضاد الذاتي، إلا أن توليد خلايا - ت فعالة تتطلب أيضا مساعدة خلوية - ت وبناء عليه فإن آليات مشابهة، يمكن أن تحدث لتوليد استجابات المناعة الذاتية الوسيطة بالخلية. وللتبسيط فإن خلايا - ب مينة كخلايا مقدمة للأنتيجين، لكن آلية مشابهة يمكن تصورها باستخدام أنواع أخرى من الخلايا المقدمة للأنتيجين.

وذلك بواسطة استحثاث التحمل . وعندما يحقن زلال مصل الإنسان HSA ، الذي يحتوي على بعض التكوينات الفوقية لخلية -ت مشتركة ، مع زلال مصل البقر BSA ، فإن الأرنب سوف يتعرض لمجموعة جديدة من التكوينات الفوقية لخلية -ت وحاملة التحديدات carrier determinants التي يمكنها أن تستحث خلايا -ت النوعية لزلال مصل الإنسان ، لتقدم المساعدة لخلايا -ب . ويقدم تصور أوثق للمرض ذاتي المناعة ، بواسطة تجارب استخدام ثيروجلوبيولين thyroglobulin لدى الأرنب ، حيث لا تستحث فقط الأجسام المضادة ضد الثيروجلوبيولين antithyroglobulin بحقن الثيروجلوبيولين للمحور ، ولكن وجدت أيضا جروح التهابة في غددها الدرقية .

وعندما ترتبط أدوية معينة بروتينات نسيج ، فإنها يمكن أن تستحث تحويرات تركيبيه . ويمكن للمعقد الناتج ، الدواء وجزء الذات ، أن يسبب تفاعل فرط الحساسية نوع - ٢ كما سبق وصفه . ومع ذلك ، فإنه يمكنه أيضا أن يولد الحامل المحدد carrier determinant الذي سوف يستحث مساعدة لخلايا -ب ذاتية التفاعل autoreactive . وكمثال على هذا ، مرض فقر الدم تحللي خلايا الدم ذاتي المناعة autoimmune haemolytic anaemia المرتبط بعلاج الضغط العالي hypertension ألفا - ميثيل دوبا - α . methyldopa ويعتقد بأن ناتجا من أيض تكسير ألفا ميثيل دوبا يحور البروتينات الموجودة على سطح خلية الدم الحمراء ، بطريقة تولد تركيا ، يمكنه أن يعطي تكوينا فوقيا لخلية -ت . وتستطيع بعدئذ خلايا -ت المستحثة أن تمد مساعدة لخلايا -ب التي تكون متفاعلة ضد أنتيجين ريزاس Rhesus . وسوف يستطيع الجسم المضاد الذاتي بعدئذ ، أن يرتبط مع خلايا الدم الحمراء العادية الخاصة بالمريض ، ويسبب تدميرها من خلال آلية وسيطة بالمكمل . وتوجد أمثلة أخرى من نوع هذا التفاعل متضمنة إيزونيازيد isoniazid الذي يعطي التهاب المفاصل arthritis وبروكيناميد Procainamide والذي يستحث إنتاج أجسام مضادة للنواة .

ويوجد عدد من الأمثلة ، تكون فيها مولدات ذاتية الأنتيجينية قوية موجودة في مادة خارجية التولد . وقد تقدم هذه التحضيرات حاملا جديدا ، بمعنى استحثاث خلية -ت ، أو محددا من شأنه أن يستثير تكوين الجسم المضاد الذاتي . ويعتقد بأن الالتهاب

المخي الذي يرى بعض الأحيان ، عقب التطعيم بالسعار rabies ينتج من استجابة موجهة ضد المخ ، استحثت بواسطة أنسجة مخ متباينة مقدمة في اللقاح .

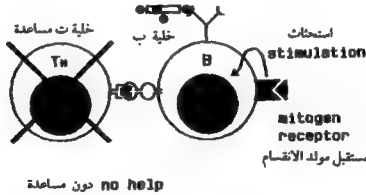
وتعد الكائنات الدقيقة مصدرا للأنتيجينات متقاطعة التفاعلية ، التي تشارك محددات أنتيجينية مع مكونات النسيج . وقد توفر هذه طريقا مهما لاستحثات المناعة الذاتية . إذ يوجد أنتيجين في قولون الإنسان ، يمكن استخلاصه حتى من القولون المعقم للجنين ، والذي يتفاعل تقاطعيا مع ايشيريشيا كولاي 014 . ومن المحتمل أن الحالة الالتهابية المعروفة بالتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ، الذي توجد فيه أجسام مضادة ضد القولون ، إنما بسبب استجابة مناعية ، بدأت بواسطة أنتيجين بكثيرى مقاطع التفاعل . وبالمثل فإن ستربتوكوكساي مجموعة أ ، التي تكون وثيقة المشاركة مع الحمى الروماتيزمية rheumatic fever تمتلك أنتيجينا مشتركا مع أنتيجين قلب الإنسان . ولقد وجد أن جروح القلب ، تكون موجودة شائعة في الحمى الروماتيزمية ، وفي الجسم المضاد ضد القلب ، الذي يوجد لدى نحو أكثر من ٥٠٪ من المرضى بهذه الحالة . وتحمل السلالات التي تصيب الكلى nephritogenic strains من نوع ١٢ لمجموعة أ من ستربتوكوكساي أنتيجينات سطحية مشابهة لتلك ، التي توجد على المصافي الكلوية glomeruli البشرية ، وقد وجد أن الإصابة بهذه الكائنات ترتبط مع تكشف التهاب الكلى الحاد acute nephritis . وقد عزي بعض المرض المناعي ، الذي يرى في مرض تشاجاس Chagas للتفاعل المتقاطع بين تريانوسوما كروزى Trypanosoma cruzi والعضلة القلبية (ص ٢٩٥) .

وقد يظهر عامل مساعد محدد على خلية نتيجة لتحور دوائي ، كما وصف أعلاه ، أو أثناء الإصابة الفيروسية . بعدئذ تشجع هذه الأنتيجينات (تعرف غالبًا بالأنتيجينات الجديدة) سطح الخلية الجديدة على إنتاج أجسام مضادة ، ضد المركبات الأخرى العادية . وتم بيان أن إصابة خلية ورمية بفيروس الإنفلونزا ، تنتج استجابة نحو خلايا الورم غير المصابة . وترتبط الإصابة بمايكوبلازما نيموني Mycoplasma pneumoniae التي تكون مسؤولة عن مرض يعرف بالالتهاب الرئوي الابتدائي غير النموذجي primary a typical pneumonia بظهور التلزنات الباردة cold agglutinins . وتتفاعل هذه الأجسام المضادة من الجلوبيولينات المناعية م (IgM) التي توجه غالبا ضد

مجموعة الدم أي (group 1) وتتفاعل مع خلايا الدم الحمراء للمرضى في الدم المحيطي، حيث تكون درجة الحرارة أذناها.

وهناك طريق آخر للمناعة الذاتية، التي قد تطلق عن طريق بعض التكسير في الشبكة المناعية. وقد يحدث هذا عند مستوى الإنتاج الخلوي، أو عند الطور الوظيفي. فعند مستوى الإنتاج، قد تظهر العيوب التي تسمح للخلايا المتفاعلة ذاتيا بأن تحيا. وإنه من المعتقد بأن الخلايا المثبطة تؤدي دورا رئيسيا في الحفاظ على عدم التفاعلية ضد أنتيجينات الذات. إن التداخل مع الخلايا المثبطة، قد يؤدي إلى مرض مناعة ذاتية، وذلك بواسطة السماح للجهاز المناعي، بأن يتفاعل إيجابيا مع أنتيجينات الذات.

ويمكن أن تستحث المناعة الذاتية عن طريق تجاهل bypassing خلايا - ت. ويمكن أن تستحث الخلايا المتفاعلة مع الذات مباشرة، بواسطة منشطات عديدة النسائل التي تنشط مباشرة خلايا - ب (الشكل رقم ٩، ٧). ويعتبر عدد من الكائنات الدقيقة، أو

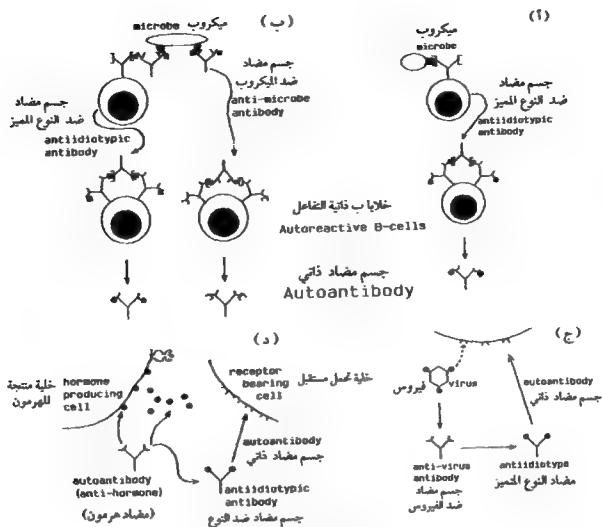


شكل رقم (٩، ٧). استحثات المناعة الذاتية بواسطة المنشطات عديدة النسائل. على الرغم من وجود التكوين القوي للذات (●) الذي ترتبط به خلية - ب إلا أن الخلية - ت النوعية للتكوين القوي خلية - ت (■) على الأنتيجين قد حذفت وظلقت. ومع ذلك، فإذا كان منشط خلية - ب متعدد النسائل (▲)، مثل عديد التسكر الدهني أو فيروس إبشتاين - بار، موجودا فإن كل خلايا - ب يعتقد، متضمنة الأنواع ذاتية التفاعلية، الموجودة في الجوار، سوف تنشط نشاطا غير نوعي لتفرز الجلوبيولين المناعي.

منتجاتها منشطات قوية عديدة النسائل ، ومع ذلك ، فإن الاستجابة التي تولدت تميل إلى تكوين الجلوبيولين المناعي م (IgM) ، وتلاشى عندما يستبعد الكائن الممرض . ويمد السم الداخلي endotoxin البكتيري ، عديد التسكر الدهني للبكتريا السالبة ، إشارة مستحثة غير نوعية لخلايا - ب ويتجاهل الحاجة لمساعدة خلية - ت . ويوجد متنوع من الأجسام المضادة في الإصابة بفيروس وحيدات الخلية المعدي infectious mononucleosis ، بما فيها الأجسام المضادة الذاتية ، التي تسببت بواسطة تنشيط عديد النسائل لخلايا - ب بواسطة فيروس إشتاين - بار Epstein - Barr .

إن تحطم الشبكة متميزة النوع idiotypic يعد طريقاً آخر ، لتنشيط الخلايا ذاتية التفاعل . وتكون الخلايا الليمفاوية مربوطة في شبكة خلال تفاعلات ، متضمنة على المناطق المتباعدة لمستقبلات سطحها (نوقشت سابقاً) . ولأن خلايا - ت لها مستقبل به منطقة متباعدة ، فإنها يمكنها أيضاً أن تستحث استجابات ضد النوع المتميز anti - idiotypic . وفي الموقف العادي غير المنشط تحافظ هذه التفاعلات على الجهاز المناعي في توازن equilibrium ولكن عندما يقدم الأنتيجين ، فإن الشبكة تميل مبدئياً نحو إنتاج استجابة ، وبعدئذ تعود إلى حالة الهدوء ground state من خلال إصدار إشارات الشيط . ويجب التذكر بأن تفاعلات النوع المميز ، يمكنها أن تعمل إما كمثبطات ، أو منشطات للاستجابة المناعية ، اعتماداً على المعلومات المستقبلية . ويوجد عدد من المواقف ، حيث يمكن أن تتولد الإشارات ، التي تؤدي إلى استجابة مناعة ذاتية (الشكل رقم ٨ ، ٩) .

ويمكن للجسم المضاد المنتج في استجابة لكائن دقيق ، أن يتفاعل ، مع التكوين المتميز idotype على سطح الخلية المتفاعلة ، ليعطي استجابة ذاتية التفاعل autoreactive (الشكل رقم ٨ ، ٩ أ) . وقد تطلق المادة الغريبة إنتاج جسم مضاد ، يكون لديه تكوين مميز ، يوجد على جلوبيولينات مناعية أخرى ، أو على مستقبلات خلية - ت (تكوين مميز تقاطعي التفاعل ، أو تكوين مميز عام) . وقد يستحث هذا التكوين التقاطعي التفاعل الخلايا ذاتية التفاعل ، التي تشارك هذا التكوين المتميز أو أن تكون مرتبطة خلال تفاعل مضاد للتكوين (الشكل رقم ٨ ، ٩ ب) . وتستخدم الكائنات الدقيقة جزيئات سطح الخلية كمواقع اتصال ، بناء عليه ، فإذا تولدت استجابة ضد التركيب الميكروبي ، فإن الجسم المضاد ضد التكوين المتميز له ، سوف يعتبر جسماً مضاداً ذاتياً .



شكل رقم (٨، ٩). استحثاث المناعة الذاتية بواسطة التفاعلات متميزة النوع (١) خلايا - ب ذاتية التفاعل تحمل تكويناً متميزاً (٢) الذي يتفاعل تقاطعياً مع الأنتيجينات الميكروبية. ويمكن للجسم المضاد المتولد بواسطة التعرض للميكروب أن يستحث إنتاج الجسم المضاد الذاتي بواسطة تفاعلات التكوينات المتميزة (ب). وإما أن تشارك الأجسام المضادة المستحثة التكوينات المتميزة مع (على يسار اليد) أو ضد الأنواع المميزة (على يمين اليد) خلايا - ب ذاتية التفاعل. (ج) وسوف يستحث الجسم المضاد ضد مواقع الاتصال (٣) على فيروس مضادة - للنوع التمييز التي يمكنها أن تتفاعل مع تركيب الخلية الهدف (٤) والتي يتصل الفيروس بها، وسوف يكون هذا جسماً مضاداً ذاتياً (د) تكوين فوق خلوية - ت على بروتين فيروسي (٥) يستحث إنتاج عوامل مساعدة في جوار خلية - ب التي يمكن أن ترتبط بهرمون (٦) متجاً بواسطة الخلية المصابة. وتستحث هذه المساعدة إنتاج جسم مضاد ضد الهرمون، الذي يمكنه أن يدمر الخلية المنتجة للهرمون أو يكمن mop up الهرمون ويثبطه. وسوف يتفاعل جسم مضاد ضد النوع المتميز مع مستقبل الهرمون (٧) ويمكنه (٨) أن يدمر الخلايا الحاملة للمستقبل (٩) يستحثها في وجود الهرمون أو (١٠) يثبط تفاعل الهرمون.

وقد تكون العواقب بالنسبة للعائل مدمرة devastating حيث إن عددا من الكائنات الدقيقة تستخدم جزيئات مهمة كموقع لاتصالها ودخولها (الشكل رقم ٨, ٩ ج). ويمكن أن يمتد هذا ليشمل الآليات الأخرى الموصوفة أعلاه.

وفى الشكل رقم (٨, ٩ د) فقد استحثت إصابة فيروسية أنتيجينا جديدا على سطح الخلية التي يمكنها أن تقدم مساعدة لخلايا - ب التي تنتج الجسم المضاد للهرمون. وسوف يكون هذا الجسم المضاد قادرا على الارتباط بالخلايا المتجة للهرمون وتحرض على دمار الخلية. علاوة على ذلك سوف يكون لهذه الأجسام المضادة، ضد النوع المتميز المتولدة ضد هذا الجسم المضاد نشاط مضاد للمستقبل.

وحيث إن تقديم الأنتيجين المضبوط يكون ضروريا لبدء استجابة مناعية، فإن من الممكن أن تؤدي النقائص في الخلايا المقدمة للأنتيجين، أو التعبير الشاذ عن أنتيجينات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم لاستجابة مناعة ذاتية. ودون شك، فإن لأمراض المناعة الذاتية منشأ متعدد العوامل multi factorial aetiology وعدداً من الآليات المقترحة، التي قد تشارك بمختلف التوافقات ضد الاضطرابات الوظيفية المختلفة.

الأمراض الأخرى المرتبطة بحالات المناعة الذاتية

Other Diseases Associated with Autoimmune States

يوجد خزان من الأمراض، فيه بعض أشكال الجسم المضاد، ولكن لم يتضح لا المستحث على تكوين الجسم المضاد، ولا دور التفاعلات المناعية، إن وجد.

ومن بين هذه الحالات التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis الذي وجد له في المصل جسم مضاد من الجلوبيولين المناعي - م (IgM) سمي عامل الروماتويد rheumatoid factor. وقد كشف عن هذا الجسم المضاد في المعمل عن طريق قدرته على تلزن خلايا الدم الحمراء أو الدقائق الخرزية latex التي تكون قد غطيت بالجلوبيولين المناعي - ج (IgG) (ص ٤٦٢). ولا يبدو أن عامل الروماتويد يكون متوسطا مباشرة في إمرضية هذا المرض، ولم يقدم أي تفسير مقنع ليعتمد عليه في إمراضيته. وقد اقترحت إمكانية أن تكون العوامل المعدية متورطة، مثل المايكوبلازما، أو العوامل البكتيرية

المعدية المزمنة ، وتوجد تقارير عن عزل مثل هذه العوامل من المفاصل المصابة بالروماتويد لدى الإنسان ، وفي التهاب المفاصل في عدد من الأنواع الأخرى . وأحد الاقتراحات يقول ، بأن العامل المعدي قد يحور الأنسجة الليمفاوية ، ولذا يوجد فشل في آليات التحكم في التحمل العادي (انظر أعلاه و ص ٢٠٥) . وقد يتضمن هذا تنشيط خلايا - ت ذاتية المناعة سابقة الوجود ، لتستحث تنشيط خلية - ب متعددة النسائل ، أو ، أن العامل المعدي يشارك تكوينات فوقية ، مع الأنثيچينات الذاتية الموجودة على خلايا العائل . ويمكن أن يستحث التهاب المفاصل عند الجرذان ، بواسطة حقن معزز فروند الكامل complete Freund's adjuvant المحتوي على عصويات السل المقتولة ، وهو عبارة عن التهاب المفاصل المتعدد polyarthritis الذي يكون فيه تخلل من الخلايا وحيدة النواة مشابه لالتهاب المفاصل ، الذي وجد في مرض الإنسان المعروف بمتلازمة ريتير Reiter's syndrome ، وأهم ملامحه التهاب مجرى البول urethritis والتهاب المفاصل ، الذي قد يحدث في وجود إصابة بالمايكوبلازما . كما يمكن أيضا أن تستحث مايكوبلازما أرثريتيديس *Mycoplasma arthritis* التهابا حادا ومزمنا للمفاصل لدى الجرذان والفئران مشابها لالتهاب المفاصل الروماتويدي . وقد يوجد أيضا في بعض الأحيان التهاب عدسة العين uveitis والتهاب الملتحمة conjunctivitis والتهاب مجرى البول . وتستحث المايكوبلازما مولد انقسام mitogen (مام MAM) الذي يكون مستحثا قويا لإنترفيرون جاما في كل من الفئران ، والخلايا الليمفاوية البشرية . ويعتد مولد الانقسام المايكوبلازمي (مام) عضوا في مجموعة السموم الميكروبية التي تعرف بالأنثيچينات الفائقة super antigens التي تستحث استجابة خلية ب متعددة النسائل من خلال تفاعل لدى الفئران التي تحمل جزيئات I-E . ويعتقد بأن مولد الانقسام المايكوبلازمي (مام) يعمل كقنطرة بين خلايا - ت المساعدة وخلايا - ب التي تعبر عن مستقبل لمولد الانقسام المايكوبلازمي (I-E لدى الفئران) .

ويقترح دليل حديث ، أنه قد يوجد شكل من الجلوبيولين المناعي - ج (IgG) لعامل الروماتويد في كل من الدم ، وسائل المفاصل لدى مرضى الروماتويد ، وكذلك أيضا نوع الجلوبيولين المناعي - م (IgM) ، وأن حقن الجلوبيولينات المناعية - ج المنقاة الذاتية autologous في المفاصل ، التي لم تتأثر سابقا ، يمكنها أن تستحث التهاب المفاصل الحاد .

وقد اقترح دليل إضافي بأن تفاعل الأنتيجين/ الجسم المضاد يتم حدوثه في وجود مستويات المكمل المنخفضة، التي توجد في سائل مفصل المريض ووجود المعقدات المناعية.

وتتفاعل عوامل الروماتويد مع التكوين الرئيسي الثابت رقم - ٢ من جلوبيولين جاما C₂ domain ومن القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي - ج (لدى الأرنب والإنسان) ولكن ليس مع قطعة الارتباط بالأنتيجين Fab. وفي بعض الأحيان توجد عوامل الروماتويد لدى المرضى بأمراض غير التهاب المفاصل الروماتويدي. وهذه تشمل الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus ومتلازمة سوجرين Sjogren's syndrome والبشرة المتصلبة scleroderma ومرض التكاثر الليمفي lymphoproliferative وفي بعض الإصابات البكتيرية والأولية protozoa والفيروسية. حتى أن الأفراد الأصحاء تكون لديهم أحيانا عيارات (كميات) منخفضة من العامل في مصلهم، خاصة في المجموعات متقدمة العمر.

ومن غير الواضح الآلية الأساسية، عن سبب ظهور هذه العوامل الروماتويدية (مضادات الجلوبيولين antiglobulin). وفي الإصابات المزمنة يمكن تصور أن العامل ما هو الا استجابة لمحددات أنتيجينية على جزيء الجلوبيولين المناعي - ج الذي تعرض عندما يتعقد الجسم المضاد للجلوبيولين المناعي - ج مع العامل المعدى. وربما يخدم وجود عيار منخفض من عامل الروماتويد لدى الأفراد الأصحاء كوظيفة فسيولوجية، كطريقة لإزالة جزيئات الجلوبيولين المناعي المكسرة، التي تظهر أثناء عمليات الإصابة أو العمليات الالتهابية. وقد وجد أن الأفراد الذين لديهم أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية من نوع ٢٧ - B (HLA - B27) الذين أصبحوا مصابين بسالمونيللا أو يرسينيا أو شيجيلا أو جونوكوكساي، أنه يتطور لديهم غالبا التهاب المفاصل، مما يقترح بأن أنتيجين الخلايا البشرية البيضاء من نوع ٢٧ - ب يعمل مقترنا conjunction مع الإصابة البكتيرية، ليسبب تكشف الأجسام المضادة الذاتية.

وقد ظهر دليل حديث مبين، بأن المرضى بالتهاب المفاصل الروماتويدي يظهرون استجابات معززة enhanced للمستجات البكتيرية المصانة conserved المعروفة ببيتينات الصدمة الحرارية، وأنها قد استحثت اهتماما ملحوظا بين علماء المناعة اختصاصي

الروماتيزم rheumatologists كتفسير محتمل لإمراضية هذا المرض . وأول مرة تم فيها بيان أن بروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins (HSPs) تنتج بواسطة الخلايا في المزرعة ، عندما رفعت درجة حرارتها فوق ٣٧°م . وقد تم بيان إنتاجها منذ ذلك الوقت ، في مدى واسع من الخلايا حقيقة النواة eukaryotic وأولية النواة prokaryotic وقد أبانت تناظرا تركيبيا شاملا وتفاعلية تقاطعية مع بروتينات الصدمة الحرارية (HSPs) الغربية والذاتية . وعادة تعمل بروتينات الصدمة الحرارية في تثبيت stabilization عديدة الببتيد المخلقة حديثا ، لتضمن الطي المضبوط للبروتين والنقل الداخل خلوي للبروتينات اللازمة للإفراز من الخلايا .

وحيث إن الحمى ماهي إلا مؤثر فسيولوجي لإنتاج بروتينات الصدمة الحرارية HSP فإنها قد تحدث تأثيرات مفيدة في إصلاح البروتينات المعطوبة بسبب الالتهاب . وبسبب التفاعلية التقاطعية cross - reactivity بين بروتينات الصدمة الحرارية الميكروبية والثديية ، فإن توليدها داخل الخلايا المصابة قد يؤدي إلى استجابة مناعة ذاتية . إن المستويات المرتفعة من الأجسام المضادة إلى ٦٥ كيلو دالتون من بروتين الصدمة الحرارية للمايكوبكتيريا mycobacteria (بكتيريا السل) قد وجد في مصل المرضى بالتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، إذ أن الخلايا الليمفاوية - ت الموجودة لديهم بسائل المفاصل synovial تتكاثر في المعمل in vitro لبروتين الصدمة الحرارية هذا ، كما أن التكوينات الفوقية لبروتين الصدمة الحرارية يمكن أن توجد في نسيج المفاصل . وقد جاء دليل إضافي عن أهمية بروتينات الصدمة الحرارية في التهاب المفاصل من حقيقة إن جرذان لويس Lewis rats التي لديها استعداد لظهور التهاب مفاصل مساعد adjuvant arthritis يمكنها أن تحمي بواسطة التطعيم ببروتينات الصدمة الحرارية المايكوبكتيرية . وعلاوة على ذلك ، فإنه يبدو أن حساسية أفراد الحيوان لتكشف التهاب المفاصل المساعد إنما تعتمد على قدرة خلاياها - ت للاستجابة لبروتينات الصدمة الحرارية . وقد اقترح حديثا بأن الاستجابات لبروتينات الصدمة الحرارية قد تكون ذات علاقة بنقص وراثي موروث genetically inherited defect في تنظيم تكشف خلية - ت وبذا فإن عشيرة من النوع الجنيني لخلايا - ت (يكون بها مستقبل خلية - ت من جاما - دلتا $\gamma\delta$) وخلايا - ب من نوع ب - ١ (سي دي ٥⁺ B-1 CD5⁺ تكون متوسعة في المرض بالتهاب

المفاصل الروماتويدي . وإنه من المؤمل بأن مختلف هذه الملاحظات سوف تؤدي إلى فهم أوضح للآليات المسببة للأمراض الروماتيزمية .

البول السكري (داء السكر) Diabetes mellitus

يعتقد بأن النوع المعتمد على الأنسولين insulin - dependent type يتضمن كلا من عوامل الاستعداد الوراثي (الجدول رقم ٦ ، ٩) وعلى العوامل البيئية في الأمراض pathogenesis . إن تفاصيل هذه العوامل المتفاعلة ودورها غير مفهوم جيدا . ويظهر أن الاستعداد لهذا المرض ، يكون مرتبطا بالوراثة البسيطة لانتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA haplotype داخل العائلات ، بغض النظر عما قد تكون عليه الأنواع المظهرية phenotypes الحقيقية لانتيجين الخلايا البيضاء البشرية . فالطفل التوأم لشقيق sibling والذي يكون متطابقا معه في النوع المظهرى لانتيجين الخلايا البيضاء البشرية ، من المرجح أن يكون عرضه للإصابة . وتكون قمة حدوث المرض بين ١٠ إلى ١٤ سنة مع سيادة في عشائر الغربيين البيض بنسبة ٢٥ ، ٪ مبينة بذنبه موسمية مع سيادة خفيفة في الذكور . وأكثر من ٩٠ ٪ من المرضى لديهم HLA - DR3 أو HLA - DR4 أو كلاهما ويوجد ارتباط سلمي مع HLA - DR2 . ويبين المرضى دليلا على تداخل للخلايا الليمفاوية (خاصة خلايا - ت سي دي ٨) في الجزر البنكرياسية pancreatic islets حتى قبل أن يوجد عدم التحمل للجلوكوز glucose intolerance . وفي النهاية يحدث تدمير لخلايا بيتا beta cells مع ضمور في الخلايا مع تكوين ندب scarring . ويوجد الجسم المضاد الذاتي ضد خلايا الجزر البنكرياسية لدى ٥٠ - ٨٠ ٪ ، من هؤلاء الأشخاص ، وعندما تكون من النوع المثبت للمكمل ، فإنه يبدو أنها تقود خلايا الجزر إلى التلف . ويظهر الجسم المضاد مبكرا في المرض قبل مرض السكر الواضح إكلينيكيًا ، ويخدم كعلامة على تلف خلايا الجزر ، قبل التقدم إلى نقص الأنسولين insulin insufficiency . ويقترح هنا وضع إجراءات لوقف تدمير خلايا الجزر قبل حدوث مرض السكر . وحديثا جدا وجد أيضا جسم مضاد ذاتي للإنسولين في طور العلاج السابق للأنسولين السابق على مرض السكر prediabetic preinsulin treatment phase . وتشمل التغيرات المرضية لدى مرضى السكر وجود خلايا التهابية محيطية بالجزر (التهاب الخلايا المنتجة للإنسولين

(insulinitis) ووجود جزئيات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم MHC على خلايا الجزر. وقد أدت النتيجة الأخيرة إلى نظرية أن جزئيات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم، قد تكون مسؤولة عن تقديم أنتيجينات خلايا الجزر إلى خلايا - ت المساعدة لكن الدراسات التجريبية على التعبير المفرط hyperexpression لأنتيجينات معقد التوافق النسيجي الأعظم على خلايا الجزر البنكرياسية، لم تدعم حتى الآن هذه النظرية. وقد بين التعبير الموضعي لإنترفيرون جاما والسيتوكاينات الأخرى في البنكرياس، أنه يؤدي إلى تدمير خلايا الجزر وأبرزت احتمالية أن إصابة فيروسية ذات استجابة لاحقة من سايتوكاين العائل، قد تكون مسؤولة عن التغيرات المرضية. وعلى الرغم من أن فيروسات كوكسكي coxsackie معروف بأنها تصيب خلايا الجزر (وكذلك أيضا العضلة القلبية myocardium) إلا أنه لم يكن ممكنا توريط الفيروس في إمرضية النوع - ١ من مرض السكر. وتقتصر التجارب على النماذج الحيوانية، أنه توجد نقائص في التنظيم المناعي، مع استنزاف تحت مجموعة من خلايا - ت (خلايا - ت آر تي +٦، RT6⁺T- cells).

التصلب المتعدد (MS) Multiple sclerosis

مرض آخر يعتقد بأن له أساس مناعة ذاتية، يرتبط مع مجموعة من أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية (A₃, B₇, DR2) وأن الأشخاص من DR2 يظهر على أعلى خطر نسبي مقداره ١, ٤ مقارنة بما يقرب من ٢ لكل من الأنتيجينات الأخرى. ويبدو أن تحت مجموعات من DR2 تكون متورطة أيضا. وفي دراسة ماسحة survey كبيرة أجريت على مرضى التصلب المتعدد لكتدين، كان نصفهم DR2 مقارنة بـ ٢٨٪ في المجموعة الضابطة. فقد قدرت معدلات الخطر النسبي بما فوق ٥٪ للتوائم من المرضى ولأبائهم وعماتهم وأخوالهم. وعلي التقيض، فإنها نحو ١٪ لدى أطفال المرضى مقارنة بـ ٠, ١٪. للتعداد بأكمله. وقد تأكد الأساس متعدد العوامل multifactorial للمرض بنتيجة من اللابيين Lapps (قوم رحل بإسكندنافيا) والغجر gypsies، حيث إن فوق ٥٪ منهم هم DR2، وأن لديهم نسبة إصابة بالتصلب المتعدد منخفضة جدا. إن السيادة المتزايدة للمرض عند خطوط عرض latitudes أعلى، يبدو أنها تكون بسبب النسبة المثوية من التعداد الذين لهم أصول ancestry إسكندنافية Scandinavian. وقد تم تسجيل كميات

كبيرة من النتائج المتناقضة ، ويبدو مرجحاً أن خلفيات وراثية مختلفة مع العوامل البيئية المتباينة ، قد تنتج أنماطاً مختلفة للاستعداد للإصابة . ومن المرجح بأن مواقع جينية بالإضافة لموقع أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA ومع المؤثرات البيئية ، تكون مسؤولة أيضاً . ويورط دليل حديث أنواعاً بسيطة haplotypes معينة من مستقبل خلوية - ت على الرغم من أن هذه النتيجة لم ترتبط مباشرة بالأمراض ، وتحتاج إلى دراسة على خلايا - ت معزولة من الجروح . ومثل التهاب المفاصل الرماتويدي ، فإن طبيعة الحادث المبدئي initiating غير معروفة . ويتجعد عدد من الفيروسات مرضاً مزيلاً لغمد الخلايا العصبية demyelinating لدى الحيوانات مثل فيروس سلك الكلاب canine distemper وفيروس فسنات visna لدى الغنم والماعز وفيروسات التهابات المخية لدى الفئران murine encephalitis . وقد أدى هذا إلى الاقتراح ، بأن التخفي mimicry الجزيئي بين الأنتيجينات الفيروسية وأنتيجينات نسيج العائل ، قد توجد وتعد مسؤولة عن التحصين الذاتي autoimmunization . وفي تقرير حديث ، فقد وجد أن ر مشابهاً لفيروس اتش تي ال في HTLV-like viral RNA في خلايا مزروعة من سائل المخ والحبل الشوكي CSF من مرضى التصلب المتعدد . ويتميز المرض بالتدخل الخلوي الحول وعائي وإزالة غمد demyelination المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي . وتظهر التآكلات plaques التي تكونت استنزافاً للخلايا غير العصبية بسيطة التفرع oligodendroglial cells وتكاثر خلايا اللاقعات النجمية astrocytes . وقد جاء دليل محتمل على الأمراض المناعية ، من حقيقة وجود خلايا شبيهة اللاقعات الكبيرة مع أجسام محتواة inclusions دهنية في هذه الجروح . وقد أصبح ممكناً التعرف إلى أنواع الخلايا ، باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ، ضد متباين من علامات سطح الخلية . وتوجد أعداد كبيرة من خلايا تحمل جزيئات قسم - ٢ لمعقد التوافق النسيجي الأعظم ، عند حواف التآكلات متناقضة نحو المركز . وقد وجدت أيضاً خلايا سي دي ٤ + و سي دي ٨ + كلاهما حول وبداخل التآكلات ، ولكن لم توجد خلايا - ب . وهذه الحقائق ، مع الوجود الإضافي لإنترليوكين - ١ و بروتاجلاندين إي - ٢ (prostaglandin E-2) ، ترجع حدوث عملية مناعية نشطة في جروح التصلب المتعدد . وتدعم هذه الحقائق لدى البشر دليل شامل ، من عمل أجري على النماذج الحيوانية لهذا المرض ، والذي يمكن فيه استحثاث إزالة

غشاء الخلايا العصبية بالتحصين بالبروتين القاعدي مِيلين myelin basic protein والذي يمكن فيه نقل الاستعداد للإصابة إلى الحيوانات العادية، بواسطة خلايا طحال من المانحين المحصنين. وحديثا جدا، فقد تم تطوير نساقل من خلية - ت ذات نوعية لبروتين المِيلين القاعدي، التي تنتج مرضا مطابقا لدى الجرذان.

إن الصفة الأساسية لمرض **الوهن العضلي الثقيل myasthenia gravis** هو ضعف العضل، نتيجة لخلل في النقل العضلي العصبي neuromuscular transmission وتكون نسبة الحدوث هي ٢ لكل ١٠٠,٠٠٠ ويمكن أن يحدث عند كل الأعمار. ويوجد في بعض الأحيان ارتباط بين وجود سرطان الغدة الزعترية thymoma، وتضخم الغدة الزعترية thymic hyperplasia وبين الأجسام المضادة الذاتية. ففي عمر قبل ٤٠ سنة، وفي غياب سرطان الغدة الزعترية، يبدو أن الإناث يكن أكثر استعدادا، وأنه يوجد ارتباط بين مواقع أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA من نوع A1, B8, DR3. وعلى النقيض، فإن المرضى فوق ٤٠ سنة ودون سرطان في الغدة الزعترية، يظهر ارتباطا مع أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية من نوع A3, B7, DR2 مع أغلبية preponderance من الرجال. ولا يظهر المرضى بسرطان الغدة الزعترية، الذين هم فوق عمر ٤٠ سنة ارتباطا بالجنس، أو بأنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA. ويوجد غالبا ارتباط بين حالات المناعة الذاتية الأخرى (مثل الذئبة الحمراء الجهازية).

وتوجد الاجسام المضادة ضد مستقبل أستيل كولين anti-acetylcholine لدى ٩٠٪ من المرضى. وتستحث هذه الأجسام المضادة والمعقدات المناعية التدمير الوسيط بالمكمل، بغشاء ما بعد الوصلة العصبية post-synaptic membrane مع فقد لمواقع المستقبل الخاص بأستيل كولين. وتعد الأدوية المضادة لإنزيم أسترة الكولين anti-cholinesterase وإزالة الغدة الزعترية thymectomy الدعامية الأساسية mainstay في العلاج وكذلك أيضا استخدام العوامل المثبطة مناعيا و/ أو فصل مكونات البلازما plasmapheresis لإزالة الجسم المضاد. وفي النماذج التجريبية للمرض لدى الفئران، ثبطت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد الخلايا الليمفاوية - ت سي دي ٤⁺ المرض القائم ومنعت فقد مستقبلات أستيل كولين. وقد تم تطبيق مداخل مماثلة، لنماذج الفأر المصابة بالذئبة الحمراء الجهازية، والشلل المخي encephalomyelitis الذاتي المناعة التجريبي، والتهاب

المفاصل المستحث بالكوللاجن collagen . والتطور المدهش هو استخدام الأجسام المضادة ، وحيدة النسيلة ضد نسيلة مقررة من خلية - ت نوعية ضد البروتين القاعدي للغشاء العصبي myelin التي يظهر أنها تحمي الجردان من حدوث التهاب مني encephalitis ذاتي المناعة تجريبي .

وعلى الرغم من الآثار الجانبية المحتملة للعلاج ، التي تكون موجهة ضد تحت عوائل subpopulations من الخلايا الليمفاوية (بمعنى : الاستعداد للإصابة) غير معروفة ، إلا أنه من المرجح أن هذا المدخل سوف يختبر لدى المرضى ، المهددة حياتهم بشدة بأشكال من المرض ذاتي المناعة ، والذين ثبت عدم جدوى علاجهم بالأشكال الأخرى . ويعطي الجدول رقم (٩،٧) بعض الأمثلة عن الأمراض ذاتية المناعة ، والأجسام المضادة الذاتية التي وجدت .

جدول رقم (٩،٧) . أمثلة من الأجسام المضادة الذاتية في المرض .

المرض	تخصصية الجسم المضاد الذاتي
فقر الدم التحللي ذاتي المناعة Autoimmune haemolytic anemia	خلايا الدم الحمراء .
نقص الصفائح الدموية أرجواني التبقع Thrombocytopenic purpura	الصفائح الدموية .
الذئبة الحمراء الجهازية Systemic lupus erythematosus	الأنسجة النورية وأنتيجينات مختلف الأنسجة وخلايا الدم .
التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis	الجلوبيولين المناعي - ج .
التليف المراري الابتدائي Primary biliary cirrhosis	الميتوكوندريا .
التهاب القولون التقرحي Ulcerative colitis	عديد السكر الدهني بالقولون .
التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis	جلوبيولين الغدة الدرقية .
تسمم الغدة الدرقية Thyrotoxicosis	مستقبلات سطح خلية الغدة الدرقية المستحثة للهرمون (TSH) .

<p>Intrinsic factor. عامل داخلي. مستقبلات أسيتيل كولين (ونسيج عضلي معين). سطح خلية جزر لانجرهانز.</p>	<p>Pernicious anaemia فقر الدم الخبيث Myasthenia gravis الوهن العضلي الثقيل مرض السكر لدى الأحداث (نوع - ١) Juvenile diabetes (type - 1)</p>
---	--

الأجسام المضادة كمقوى لتلف النسيج

Antibodies as a Consequence of Tissue Damage

يجب عند اعتبار دور الأجسام المضادة الذاتية، كسبب محتمل لمرض المناعة الذاتية، تذكر أن الأجسام المضادة من النوع - م IgM-type، الموجهة ضد الأنتيجينات تحت الخلوية subcellular، يمكن أن تُستحث بسهولة بواسطة مختلف أشكال تلف النسيج. وتظهر هذه ثانوية secondarily للتلف، ويبدو أنه لا دور لها في أباديتها perpetuating. وقد تم بيان مثل هذا النوع من الأجسام المضادة في معمل المؤلف، وإنه يمكن استحثاثها بسهولة لدى الجرذان بواسطة حقن العامل المسمم للكبد رابع كلوريد الكربون carbon tetrachloride. وقد وجد لاحقاً أن الجرذان العادية، والفئران والهامستر hamsters يكون لديها الجسم المضاد - م (IgM) مضاد النسيج anti-tissue في مصلها. وقد اقترح من التجارب العملية دور فسيولوجي محتمل لهذه الأجسام المضادة في شكل تأثير جذب كيميائي chemotactic على خلايا الجرذان متعددة شكل النواة polymorphs خلط من الجسم المضاد ضد النسيج والأنتيجين الخاص بها. وبناء عليه قد يكون الجسم المضاد مسؤولاً عن بدء الخلية اللاقمة phagocytic في عملية تطهير clearing كي تتعامل مع منتجات التحطيم في تحول الخلية العادية.

ويشير دليل حديث إلى أن الجسم المضاد - ج (IgG) الموجود لدى الفرد العادي، يبدو أن له القدرة على التعرف إلى محدثات البروتين السكري، التي تظهر على خلايا الدم الحمراء الهرمة. وتكون هذه المحدثات معرضة عقب فقد مجموعات حمض سياليك sialic acid من خارج الخلايا عند الهرم. ويمكن إنتاج تعرضها تجريبياً بواسطة المعاملة بإنزيم نيورامينيداز neuraminidase. ويرتبط الجلوبيولين المناعي - ج (IgG)

بالبروتين السكري المعرض ، ويمكن من اتصال خلية الدم الحمراء بمستقبلات القطعة المتبلورة Fc على اللاقمة الكبيرة . بعدئذ تبتلع خلية الدم الحمراء الهزمة ، وتدمر بواسطة الإنزيمات المحللة الهادمة lysosomal لللاقمة الكبيرة .

وبهذا فإن كل الأجسام المضادة الذاتية ، ليست بالضرورة ذاتية العدوانية و autoagressive ، على الرغم من أن تاريخ المناعة والوقاية ، يعطي انطبعاا inculcates بفكرة أن الأجسام المضادة تعمل بمفردها كعوامل عدوانية .

مراجع مختارة

Hypersensitivity states :

Coleman R M, Lombard M F, Sicard R E 1992 Hypersensitivity in fundamental immunology, 2nd edn. Wm. C Brown, Dubuque.

Dale M. M, Foreman I C (eds) 1989 Textbook of immunopharmacology, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford

Ishizaka K 1984 Mast cell activation and mediator release. Progress in Allergy vol 34 Karger, Basle

Ishizaka K 1988 IgE-binding factors and regulation of the IgE reponse. Annual Review of Immunology 6: 513

Lawlor G J, Fischer T I (eds) 1988 Manual of allergy and immunology. Little Brown, Boston

Middleton E et al (eds) 1988 Allergy principles and practice, 2nd edn. C.V Mosby, St. Louis

Immune deficiency states

Ammann A J 1991 Antibody (B cell) immunodeficiency disorders. In: Stites D P, Terr A I (eds) Basic and clinical immunology. Appleton and Lange, Norwalk, Conn., p 322-361.

.Asherson G L, Webster ADB 1980 diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases. Blackwell, Oxford.

Lachmann PJ, Peters DK 1982 Clinical aspects of immunology, 4th edn. Blackwell, Oxford.

Monugnier L, Gluckman J-C (eds) 1990 Immunodeficiency. *Current Opinion in Immunology* 2: 397-450

Seligmann M 1989 Primary immunodeficiencies: current findings and concepts. In: Melchers F et al (eds) *Progress in immunology*. Springer Verlag, Berlin

Autoimmunity

Burnet F M 1959 The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press

Chapel H, Maeney M 1984 Essentials of clinical immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford

Coleman R M, Lombard M F, Sicard R E, 1992 Autoimmunity in fundamental immunology, 2nd edn. Wm. C. Brown, Dubuque

Gupta S, Talal N. 1986 Immunology of rheumatic diseases. Plenum Publishing Corporation, New York

Holborow E J (ed) 1981 Clinics in immunology and allergy. Autoimmunity. W.B. Saunders, Philadelphia

Lachmann P J, Peters D K (eds) 1982 Clinical aspects of immunology. Blackwell Oxford

Marmion B P, MacKay J M K 1977 Rheumatoid arthritis and the viral hypothesis. *Bayer symposium VI: Experimental models of chronic inflammatory diseases*. Springer-Verlag, Berlin, p 188.

Samter M et al (eds) 1988 Immunologic diseases, 4th edn. Little Brown, Boston

Schoenfeld Y, Isenberg D 1989 The mosaic of autoimmunity. Elsevier, Amsterdam

Schwartz R S (ed) 1990 Autoimmunity. *Current Opinion in Immunology* 2: 565

Steinberg A D 1991 Mechanisms of disordered immune regulation. In: Stites D P, Terr A L (eds) *Basic and clinical immunology*, 7th edn. Appleton and Lange, Norwalk

Taussig M J 1984 Processes in pathology and microbiology, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford

Thompson R A (ed) Recent advances in clinical immunology. Churchill Livingstone, Edinburgh

Willoughby D A, Giroud J P (eds) 1980 Inflammation mechanisms and treatment. MTP Press, London

World Health Organization 1977 Immune complexes in disease. Report of a WHO scientific group. WHO, Technical report series no. 606

الفصل العاشر

تفاعل الجسم المضاد مع الأنتيجين وتطبيقاته في الفحوص العملية

Interaction of Antibody with Antigen and Applications in
Laboratory Investigations

- الأهداف ■ التفاعل الابتدائي والتأثيرات الثانوية ● الترسيب
- التلزن ● تثبيت المكمل ● تفاعلات الأنتيجين - الجسم المضاد
- باستخدام العلامات الوميضة) ● الاختبارات سامة الخلايا
- طرق الإشعاع المناعي ● المعايير المناعية باستخدام الإنزيم المرتبط
- بالجسم المضاد أو الأنتيجين ● بعض التطبيقات العامة لتفاعلات
- الأنتيجين والجسم المضاد في الأحياء الدقيقة الطبية ■ الفحوص
- العملية في المناعة الإكلينيكية ● فحص حالات فرط الحساسية
- الأجسام المضادة ضد المادة العضوية المستشفة ● الأجسام المضادة
- ضد مكونات الذات (الأجسام المضادة الذاتية) ● حالات النقص
- المناعي ● بعض الاختبارات الأخرى ● ملخص للتطبيقات المناعية
- تشخيص الإصابات ● مراجع مختارة.

الأهداف

بالانتهاء من هذا الفصل سوف يكون القارئ قادراً على :

- ١ - أن يصف الفرق بين التفاعل الابتدائي للجسم المضاد والأنتيجين والتأثيرات الثانوية على هذا الاتحاد .
 - ٢ - أن يصف بمساعدة رسم بياني ، تفاعل الترسيب في مصطلحات من النسب المثالية .
 - ٣ - أن يعطي مثالين من الانتشار المناعي immunodiffusion في الهلامات gels .
 - ٤ - أن يصف التلزن agglutination وأن يعطي ثلاثة أمثلة من التطبيقات العملية .
 - ٥ - أن يعرف الخطوط العريضة Outline في مراحل اختبار المكمل .
 - ٦ - أن يصف اختباراً مضاداً للجلوبيولين antiglobulin لتوضيح كيف تستخدم نفس القاعدة في تقنيات الجسم المضاد الومض fluorescent وفي اختبار إلزا ELISA .
 - ٧ - أن يصف أساس المعايرة المناعية الإشعاعية .
 - ٨ - أن يعطي أربعة أمثلة عن استخدام تفاعلات الجسم المضاد - الأنتيجين في المعامل الإكلينيكية .
 - ٩ - أن يصف ، مع ذكر الأمثلة ، فحص حالات النقص المناعي .
 - ١٠ - أن يعطي طريقتين للكشف عن المعقدات المناعية .
- إن الجسم المضاد ، كما سبق الإشارة إليه ، هو عبارة عن جزيء مفرز في سوائل النسيج من الخلايا الليمفاوية ، التي كانت قد تعرضت لمادة غريبة - أي أنتيجين . وقد يكون أي أنتيجين شديد الضرر ، كمثل بكتيرية ، أو فيروس ، أو قد يكون مادة غفلا bland مثل بروتين مصل غريب . ويستطيع الجسم المضاد أن يرتبط combine فقط مع الأنتيجين الذي يكون متطابقاً ، أو متطابقاً تقريباً مع الأنتيجين المستحث ، وليس مع الأنتيجينات التي لا ترتبط بها قرابة . وعندما يأتي الجسم المضاد والأنتيجين معا في المحلول ، فإنهما يتفاعلا مع بعضهما بعضاً ، وذلك بتكوين رابطة link بين موقع ارتباط الأنتيجين antigen - binding site على جزيء الجلوبيولين المناعي - وهو جزيء Fab الذي يعرف بالتكوين الشبيه paratope - وبين مجموعات كيميائية معينة ، تصنع ما يسمى المحدد الأنتيجيني antigenic determinant أو التكوين الفوقي epitope لجزيء الأنتيجين .

وتكون الجزيئات ممسوكة معا بقوة غير تساهمية بين الجزيئات *non-covalent intermolecular forces* والتي تكون فعالة فقط عندما يكون لموقع ارتباط الأنتيجين، والمجموعة المحددة الأنتيجينية القدرة على أن يعمل اتصالا وثيقا. فيكون التوافق أفضل، إذا ما كان الاتصال أوثق، وكلما كان ربط الأنتيجين - الجسم المضاد أقوى. وتحدد هذه العوامل ما يسمى ميل *affinity* جزيء الجسم المضاد. وتوجد أجسام مضادة ذات نوعية *quality* ارتباط متباينة، وأن التزوع العام للارتباط بالأنتيجين، إنما هو متوسط قدرة الأجسام المضادة على الارتباط مع الأنتيجين، أو أنه متوسط ثابت الارتباط الحقيقي *intrinsic association constant*. ويمكن أن يحسب هذا تجريبيا، وذلك بتطبيق مفاهيم الاتزان *equilibria* الكيميائية لتفاعلات الأنتيجين والجسم المضاد. وقد بينت دراسات من هذا النوع، أن ميل الأجسام المضادة يتزايد كلما تقدم التحصين، وبأن جرة الأنتيجين يمكنها أن تؤثر في نوعية الجسم المضاد (انظر ص ٢٠٢).

وتقع الطرق المستخدمة في الكشف عن تفاعلات الأنتيجين - الجسم المضاد في المعمل في مجموعتين وظيفيتين: الأولى، طرق مصممة لتوضح الديناميكية الخلوية *cytodynamics* لتكوين الجسم المضاد، التي تتضمن دراسة سلوك خلية مفردة، أو عشار صغيرة من الخلايا. والمجموعة الثانية، التي هي موضوع المناقشة الراهنة، تعنى بالكشف عن، والتقدير الكمي للجسم المضاد المفرز *secreted antibody* الدوار في الدم، أو الموجود في سوائل الأنسجة.

وتتراوح الطرق المستخدمة هنا في تطبيقها، من الدراسات عالية التخصص للمظاهر الطبيعية الكيميائية لتفاعلات الأنتيجين - الجسم المضاد إلى طرق واسعة الانتشار مصممة، لتساعد في تشخيص المرض.

التفاعل الابتدائي والتأثيرات الثانوية

Primary Interaction and Secondary Effects

في مصطلحات عملية، يمكن الكشف عن اتحاد الجسم المضاد مع الأنتيجين على مستويين مختلفين. وأول المستويات هو أنه عقب الاتحاد الابتدائي *primary union* للمتفاعلين، يحتاج عادة إلى أن يكون واحدا أو آخر من المتفاعلين معلما *labelled* بعلامة

مناسبة مثل صبغة فلوريسينية، أو نظير مشع. ومثال بسيط على ذلك، هو التحديد الجهري في نسيج لكائن دقيق معين، وذلك باستخدام مصبل معد ضد الكائن الدقيق، ويعلم بصبغة تومض fluoresces تحت ضوء الأشعة فوق البنفسجية U.V. وهناك طريقة واسعة الاستخدام في المناعة التجريبية، تستخدم فيها حقيقة إن الجلوبيولينات المناعية تكون غير ذائبة في كبريتات الأمونيوم المشبعة ٥٠٪. وقد تم تطوير الاختبار بواسطة فار Farr حيث يستخدم أنتيجين معلم باليود المشع ١٢٥ (I¹²⁵) والذي يخلط مع المصل المحتوي على الجسم المضاد، ويترك ليتفاعل. بعدئذ يضاف محلول كبريتات الأمونيوم إلى الخليط مؤديا لترسيب بمصاحبة أي أنتيجين معلم مرتبط به. أما الأنتيجين غير المرتبط، فيبقى في المحلول (فقط الأنتيجينات التي تكون ذائبة بذاتها في محلول ٥٠٪ كبريتات الأمونيوم يمكنها أن تستخدم في هذا الشكل من الاختبار). وبعدئذ تقدر كمية الأنتيجين المرقمة بالنظير المشع، والمرتبطة مع الجسم المضاد المرسب بالملح، وذلك بوضع الراسب المغسول في جهاز عد النشاط الإشعاعي. وهذه التقنية الحساسة والمفيدة تكون مقياسا لقدرة المصل المضاد على الارتباط مع الأنتيجين.

ويعتمد المستوى الثاني الذي يمكن عنده الكشف عن ارتباط الأنتيجين - الجسم المضاد على تكشف، بعد الاتحاد الابتدائي، لتغيرات معينة في الحالة الفيزيائية للمعقد، مؤديا إلى ترسيب أو تلزن agglutination المكونات أو، بديلا، إلى تنشيط في مكونات - غير الجسم المضاد مثل مكمل المصل serum complement أو الهستامين من الخلايا الحليمية. وتحدث التفاعلات من هذا النوع لاحقة للاتحاد الابتدائي، ويطلق عليها الظواهر الثانوية secondary phenomena وتتعلق هذه المناقشة بالأساسيات الخاصة ببعض هذه الظواهر الثانوية، التي هي شائعة الاستعمال.

التأثيرات الثانوية: التفسير والتطبيقات

Secondary effects, interpretation and application

من قبل اعتبار هذه التفاعلات مفردة، فإنه من المهم أن نكون حذرين من الصعوبات في تفسير مثل هذه الاختبارات. وتكون بداية وتكشف الظواهر الثانوية سلسلة معقدة من الأحداث، متضمنة العديد من المتباينات مثل نوع الجسم المضاد

المشارك، والكميات النسبية للجسم المضاد والأنتيجين، وخصائص جزيء الأنتيجين ووجود إلكتروليتات electrolytes والمواد المثبطة والمكونات غير الثابتة.

وبالرغم من هذه الصعوبات المعوقة formidable، فإن الاستخدام الواسع ولفترة طويلة للظواهر الثانوية، مثل الترسيب precipitation والتلزن agglutination وتثبيت المكمل complement fixation فإن لها دورا مهما تؤديه كوسائل في تشخيص المرض، وفي التعرف إلى الكائنات الدقيقة.

ويمكن للظواهر الثانوية أن تحدث العديد من التغيرات، التي تسهل ملاحظتها عندما تجرى في المعمل in vitro. وتستخدم هذه في الاختبارات لبيان وجود الجسم المضاد في أمصال المرضى، الذين يعانون من مرض معد أو في إنتاج جسم مضاد كاستجابة لأنتيجينات الخلية كما قد، يحدث بعد نقل الدم غير المتطابق incompatible، أو زرع الأنسجة، أو في حالات المناعة الذاتية.

كما يمكن أيضا استخدام تفاعلات من هذا النوع، للتعرف إلى الأنتيجينات في الأنسجة، أو في سوائل الجسم، على سبيل المثال، يمكن الاستفادة منها لتنوع مجموعات الدم blood grouping أو تنوع الأنسجة tissue typing أو في التعرف إلى الكائنات الدقيقة.

ويعد تفاعل الترسيب precipitation من بين أهم هذه الاختبارات، التي تحدث بين جزيئات الجسم المضاد والأنتيجين في الشكل الذائب؛ والتلزن agglutination والذي فيه ترتبط معاً الأجسام المضادة، الموجهة ضد أنتيجينات السطح للمواد الحبيبية particulate مثل الكائنات الدقيقة، أو خلايا الدم، في تكتلات clumps أو تجمعات aggregates كبيرة؛ وتثبيت المكمل complement fixation الذي تقوم فيه جزيئات الجسم المضاد، بعد التفاعل مع الأنتيجين بتنشيط مكونات الدم المعقدة التي تصنع مكمل المصل.

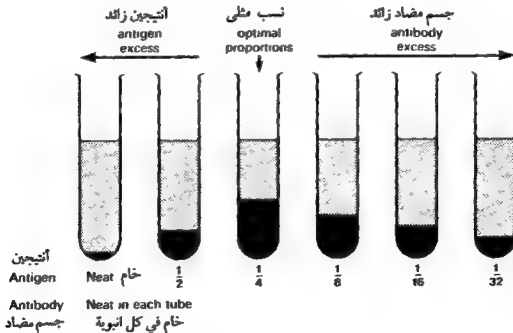
وبالإضافة إلى تلك الاختبارات المصلية، التي تستخدم على نطاق واسع، فإن عددا آخر من تأثيرات تفاعل الأنتيجين والجسم المضاد، تكون ذات أهمية طبية. وتشمل هذه اختبارات التعادل Neutralization والتي تستخدم كمثال في التعرف على الفيروس وكذلك اختبارات التثبيت immobilization مع البكتريا والأوليات واختبارات الجلد

skin tests في الجسم المضاد المسبب للحساسية reaginic antibody في حالات فرط الحساسية anaphylactic .

الترسيب Precipitation

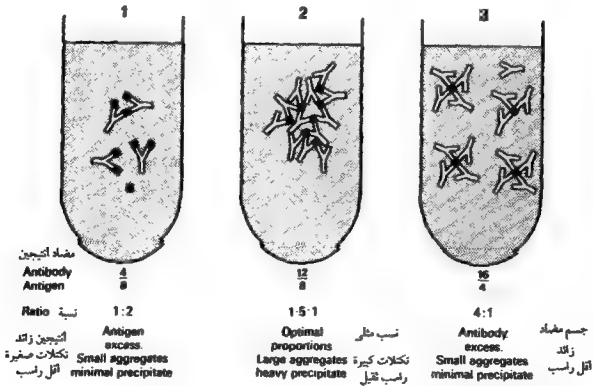
النسب المثلى Optimal Proportions

نتيجة لتفاعل الجسم المضاد والأنتيجين في المحلول ، فإن معقدات كل من نوعي الجزيئين ، سوف تتكون ، وقد يحدث الترسيب اعتماداً على التركيز النسبي للمتفاعلين . فإذا رتبت مجموعة من الأنابيب (الشكل رقم ١ ، ١٠) ، كل واحدة تحتوي على كمية ثابتة من المصل المضاد ، ثم أضيفت كميات متناقصة من الأنتيجين إلى الأنابيب في الصف ، فسوف تبدأ عتامة haziness في الظهور في الأنابيب متزايدة تدريجياً لتصبح تجمعات aggregates أو ترسيبات precipitates واضحة الرؤية . وسوف ترى كمية الراسب في تزايد على طول الصف ، لتصل أقصاها ، ثم بعد ذلك تنقص مع انخفاض تركيز



شكل رقم (١، ١٠).

الأنتيجين . وتحتوي الأنابيب التي يظهر فيها أغلب الترسيب على النسب المثلى **optimal proportions** من الأنتيجين والجسم المضاد اللازمين للترسيب . ويتباين تكوين الراسب مع النسب الأصلية من الجسم المضاد والأنتيجين ؛ فإذا كان الأنتيجين في وفرة ، فسوف يحتوي الراسب على قدر أكبر نسبيا من هذا المكون ، وكذلك أيضا كثير من الجسم المضاد ، إذا كان موجودا في وفرة . وكما يشاهد من الشكل رقم (٢ ، ١٠) ، يظهر على جانب وفرة الأنتيجين من ناحية النسب المثلى راسب أقل . ويعود هذا إلى عدم قدرة معقدات الأنتيجين - الجسم المضاد في أن ترتبط بغيرها من المعقدات ، ومن ثم تصنع تجمعات كبيرة ، أو شبكة *lattice* التي سوف تظهر كراسب مرئي (أنبوب ١ الشكل رقم ١٠ ، ٢) . ويمكن أن تتكون التجمعات الكبيرة من الجسم المضاد ، والأنتيجين أفضل تحت ظروف النسب المثلى ، حيث تكون نسب الجسم المضاد والأنتيجين هي تلك ،



جزء - أنتيجين يمكن أن يتفاعل مع جزئيات من الجسم المضاد

جزء - جسم مضاد (ثنائي التكافؤ)

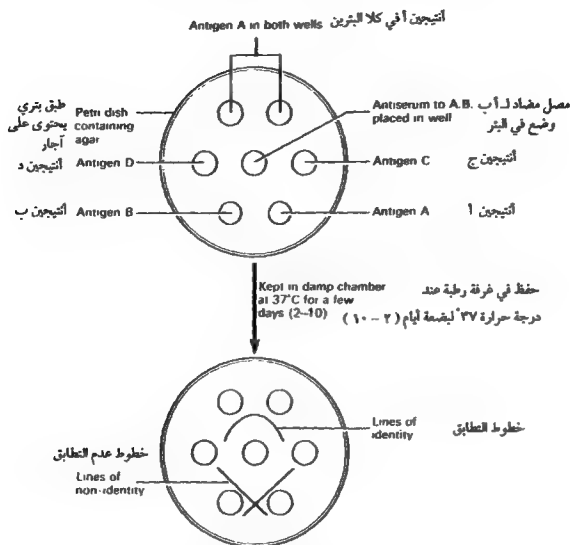
شكل رقم (١٠ ، ٢) .

التي تكون بعد الارتباط المبدئي بين الجزيئات، الأماكن الحرة لارتباط الأنتيجينو المجموعات المحددة للأنتيجين، حيث لا تزال تمكن المعقدات من أن ترتبط معا في تكوين شبكى كبير (كما هو في أنبوب ٢ من الشكل رقم ٢، ١٠). وفي وفرة من الجسم المضاد، تؤخذ بسرعة كل المحددات الحرة لجزيء الأنتيجين بواسطة الجسم المضاد، ومن ثم، فإنه يحدث ربط ضئيل جدا بين المعقدات (كما في أنبوب ٣ من الشكل رقم ٢، ١٠).

التطبيقات Applications

إن اختبار الترسيب precipitin test يمكن أن يجرى بطريقة كمية، بواسطة تقدير محتوى البروتين في الراسب عند النسب المثلى. ويستخدم الاختبار الكمي على نطاق واسع جدا، وهو ذو قيمة مهمة في الكشف عن الأنتيجينات وتعريفها، وله تطبيقات في تنوع البكتيريا السبحية streptococci أو بكتيريا الالتهاب الرئوى الكروية pneumococci. ويجرى ذلك بوضع مستخلص من الكائن فوق المصل المضاد. وبعد فترة قصيرة، تتكون حلقة عند السطح البيني interface (وهذا ما يسمى اختبار الحلقة ring test). وتستخدم أيضا هذه التقنية في دراسات الطب الشرعي forensic وفي الكشف عن غش adulteration المواد الغذائية. وفي تحويل للاختبار، الذي يسمح فيه بتكوين الراسب في هلام الأجار agar gel الذي يستخدم على نطاق واسع جدا، للكشف عن وجود الجسم المضاد، أو الأنتيجين في تحضيرات مجهولة، كما أنه ذو قيمة في بيان هوية الأنتيجينات المختلفة (الشكل رقم ٣، ١٠). ويتكون متدرج تركيز في الهلام، حيث يتناقص تركيز المادة كلما انتشرت الجزيئات بعيدا عن العين (البثر) الذي وضعت فيه. وتتكون خطوط الترسيب precipitin bands في الهلام في الموضع الذي تصل فيه تركيزات الأنتيجين، والجسم المضاد إلى نسب مثالية بعد الانتشار.

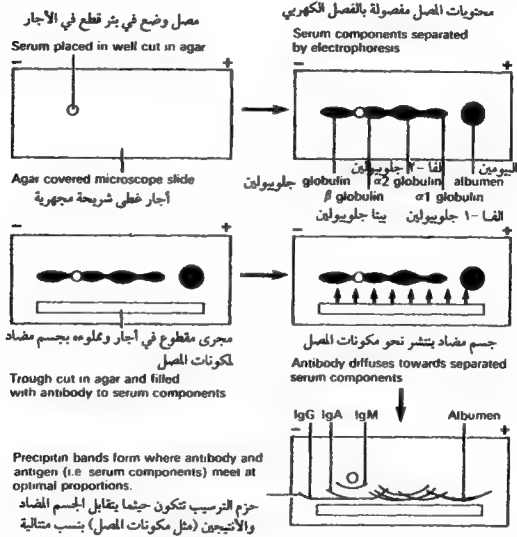
وعندما توجد أعداد كبيرة من الأنتيجينات للمحلول، فإنه من الصعب أن تفصل خطوط الترسيب لأي من تفاعلات الأنتيجين - الجسم المضاد بواسطة طريقة الانتشار في الهلام البسيطة التي تم وصفها. وفي موقف كهذا، فإن تحويلاً لهذه الطريقة يمكن أن يستخدم للتعرف إلى المكونات الفردية. ويفيد هذا التحويل بصفة خاصة في



شكل رقم (٣, ١٠). اختبار الانتشار المتاعي أو الانتشار في الهلام. تقطع العيون (الآبار) في الآجار في طبق بيري. توضع محاليل المصل المضاد والأنتيجين مقابل بعضها بعضاً في كل العيون (الآبار) وبعد السماح بوضعة أيام لكي يحدث الانتشار، سوف تتكون خطوط الترسيب، حيث يتقابل الجسم المضاد مع الأنتيجين في نسب ملائمة (نسب مثلى). لا تحدث تفاعلات بين الأنتيجينات جود حيث إن المصل المضاد في العين (البئر) المركزي يحتوي على أجسام مضادة لأنتيجينات أ و ب فقط. ويمكن خطوط التطابق، كما تكونت بين عيون (آبار) هذه التقنية من أن تستخدم في التعرف إلى الأنتيجينات غير المعروفة.

تحليل نظام متعدد المكونات مثل المصل. إذ تفصل أولاً مكونات مصل الفرد بواسطة الحمل الكهربى electrophoresis في هلام الآجار ويسمح لمصل مضاد، معد

ضد المصل، بأن ينتشر نحو المكونات المفصولة، مما ينتج عنه تكوين خطوط ترسيب (الشكل رقم ٤، ١٠). وتعرف هذه الطريقة باسم الحمل الكهربائي المناعي



شكل رقم (٤، ١٠). الحمل الكهربائي المناعي immunoelectrophoresis. يوضع الأنتيجين، على

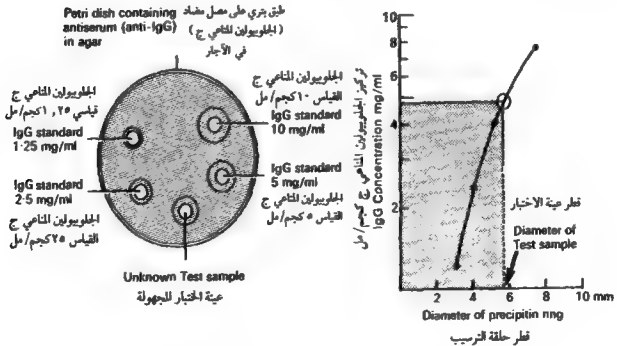
سبيل المثال، في عين (بئر) صغيرة مخفورة في طبقة من الأجار على شريحة مجهرية. ويطبق تيار كهربائي مباشر، فتحدث هجرة تفاضلية لمكونات المصل. (عادة لا تكون مرئية في الأجار وسوف تظهر فقط إذا صبغت بصبغ مناسب). وبعد ساعة من الحمل الكهربائي أو نحو ذلك، تقطع مجرى trough طولية في الأجار ويوضع مصل مضاد ضد الأنتيجين المحمول كهربياً في المجرى. ومنتشر المكونات كل نحو الآخر ويكوّن خطوط ترسيب. ويمكن أن ترى هذه أكثر وضوحاً بصبغة للبروتين. وتعد هذه تقنية تحليلية قوية جداً، ويمكن أن تظهر حتى ٣٠ مكوناً مختلفاً في مصل الإنسان مقارنة بأربعة أو ٥ بواسطة الحمل الكهربائي.

immunoelectrophoresis، التي تكون ذات قيمة بالذات في توضيح وجود مكونات جلوبيولينية شاذة في مصل مرضى السرطان النخاعي والشذوذات الأخرى في مصل البروتين.

ويعد اختبار الانتشار المناعي الدقيق **microimmunodiffusion** الذي تقطع فيه العينون (الآبار) في طبقة الأجار على شريحة مجهرية تحويراً ملائماً من طريقة طبق الأجار. وقد استخدمت هذه الطريقة للكشف عن **أنتيجين الالتهاب الكبدي - ب** **hepatitis B antigen** البشري الذي يكون مصاحباً مع مصل الالتهاب الكبدي، على الرغم من أن المعايرة المناعية الإشعاعية (انظر أدناه) متاحة الآن. إن غربلة **screening** منتجات الدم بهذه التقنية مع استخدام أمصال مضادة نوعية معدة في الحيوانات، من المرجح لها أن تصبح اختباراً معملياً مهماً في منع التفجرات الوبائية **outbreaks** للالتهاب الكبدي المصلي **serum hepatitis**.

فبدلاً من أن يوضع الجسم المضاد والأنتيجين في عيون (آبار) منفصلة، ثم السماح لهما بأن ينتشرا نحو بعضهما بعضاً، يمكن أن يوضع الجسم المضاد ضمن الأجار ويوضع الأنتيجين في عيون (الآبار). وتعرف هذه التقنية بـ **الانتشار المناعي الشعاعي الأحادي** **Single radial immunodiffusion**، الذي يعتمد على انتشار الأنتيجين من العين (البئر) إلى أن يصل إلى نقطة، حيث يكون التركيز فيها مثالياً لحدوث الترسيب. وبالقرب من عين (بئر) الأنتيجين سيكون تركيز الأنتيجين عالياً، على الرغم من أن الأنتيجين سوف يرتبط مع الجسم المضاد في الأجار، إلا أن المعقدات سوف تكون غير قادرة على تكوين التركيب الشبكي الضروري، لحدوث الترسيب (الشكل رقم ٢، ١٠) وسوف تبقى كمعقدات ذائبة. وسوف يظهر خط الترسيب الذي يتكون عند النسب المثلى للأنتيجين، والجسم المضاد كحلقة حول عين (بئر) الأنتيجين. وسوف تعتمد المسافة التي تكونها الحلقة من بئر (عين) الأنتيجين على تركيز الأنتيجين في البئر. وبالخبرة يقاس **قطر diameter** الحلقة حول بئر محتوي على تركيز مجهول من الأنتيجين، ويقارن هذا مع قطر حلقة متكونة من تركيزات معلومة من الأنتيجين، وبذا يمكن تقدير تركيز الأنتيجين في تحضير غير معلوم.

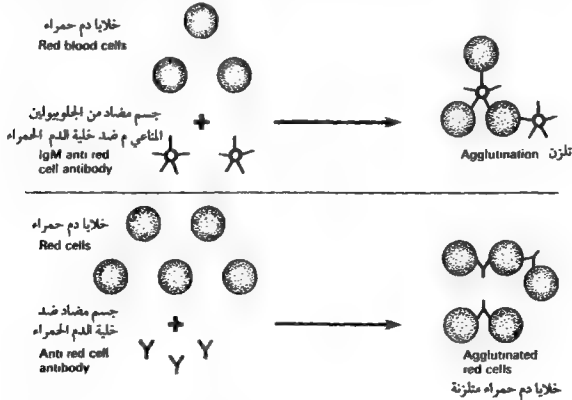
وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع في تقدير كمية مختلف أقسام الجلوبيولينات المناعية، في عينات مصل الإنسان. ويوضع أي مصل مضاد ضد قسم معين من الجلوبيولينات المناعية (مثل: الجلوبيولين المناعي ج IgG) في الآجار وتوضع عينة المصل المراد اختباره في العين (البئر). ويقارن قطر خط الترسيب، الذي يتكون بعد التحضين بالنسبة لقطر يتم الحصول عليه من تحضير الجلوبيولين المناعي ج القياسية معلومة التركيز. ويمكن أن ترسم بيانياً *plotted graphically* أقطار الحلقات القياسية *standard* من تحضيرات الجلوبيولين المناعي ج (مثل: ثلاث أو أربع تخفيفات من تركيز معلوم) ضد تركيز الجلوبيولين ج ويمكن قراءة القطر الناتج من عينة مجهولة ضد التركيز، على هذا الرسم البياني المرجعي (الشكل رقم ٥، ١٠).



شكل رقم (٥، ١٠). رسم بياني للانتشار المناعي الشعاعي الأحادي المعمول في طبق، مع مصل مضاد مضاف داخل الآجار وتخفيفات من الأنتيجين والعينات الموضوعة في العيون (الآبار). وقد رسم الرسم البياني المرجعي باستخدام ثلاث تركيزات مختلفة من الأنتيجين القياسي مينا قطر حلقة الترسيب الناتجة، مع كل تركيز (٠). ويمكن الرسم البياني للعينة المجهولة (0) من تحديد تركيز الأنتيجين الموجود بها.

التلزن Agglutination

وفي هذا التفاعل يكون الأنتيجين جزءاً من سطح بعض المواد الحبيبية، مثل خلية الدم الحمراء، أو بكتيرية، أو ربما دقيقة غير عضوية (مثل: خرز بولي ستيرين (polystyrene latex) يكون قد غطي بالأنتيجين. ويرتبط الجسم المضاد المضاف إلى معلق مثل هذه الدقائق، مع أنتيجينات السطح، ويربطها معا، ليكون تجمعات مرئية أو تلزنات agglutinates (الشكل رقم ٦، ١٠). ويجهز اختبار التلزن في أبسط أشكاله في أنابيب اختبار مستديرة القاع، أو في أطباق بيرسبكس perspex plates ذات عيون (أبار) مستديرة القاع، وتجهز تخفيفات متضاعفة doubling dilutions من المصل المضاد، وتوضع في أنابيب (الخام ثم ١ : ٢ و ١ : ٤ و ٨ : ١ و . . الخ) بعدئذ يضاف الأنتيجين الحبيبي Particulate، وبعد التحضين عند ٣٧°م يرى التلزن في قاع الأنابيب. وآخر أنبوب يبين تلزنا واضحا، يعتبر نقطة النهاية the end point في الاختبار. ويعرف مقلوب reciprocal تخفيف المصل المضاد، عند نقطة النهاية، بما يعرف بـ titer معيار المصل المضاد،



شكل رقم (٦، ١٠). تفاعل التلزن. يكون جزيء الجلوبيولين المناعي م (IgM)، الذي يحتوي على خمسة مواقع، لربط الأنتيجين على الأقل، فعالاً بصفة خاصة في عمل التلزن.

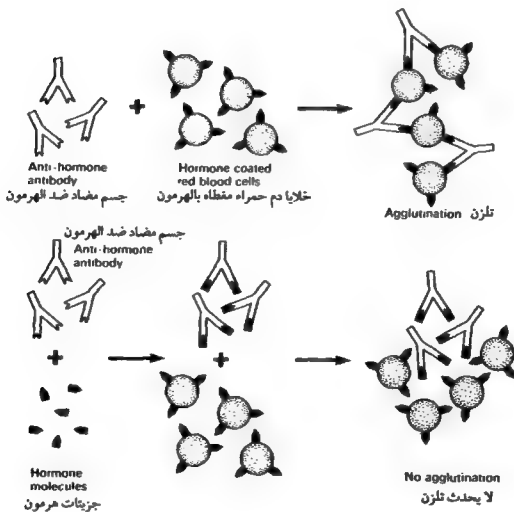
الذي هو عبارة عن قياس عدد وحدات الجسم المضاد بالنسبة لوحدة حجم المصل ، بمعنى : إذا كانت نقطة النهاية تحدث عند تخفيف ١/٢٥٦ من المصل المضاد ، وإذا كان الاختبار قد أجري على حجم قدرها ١ مل ، فإن عيار المصل يكون ٢٥٦ وحدة في كل مل من المصل .

إحدى الصعوبات العملية المهمة في اختبارات التلزن ، هو حدوث تثبيط للتلزن أحيانا في الأنابيب الأولى ، من سلسلة تخفيفات المصل المضاد ، ويحدث التلزن فقط في تلك الأنابيب المحتوية على تخفيفات أعلى من المصل المضاد . ويعرف هذا بظاهرة منطقة الطليعة *prozone phenomenon* ، التي من المحتمل ، جزئيا ، أن تكون راجعة إلى مؤثرات التثبيط *stabilizing effects* لتركيز البروتين العالي على الدقائق . ويزيد البروتين المغطى للدقائق ، من شحنتها الكلية ، وبذا يزيد من التنافر الكهروستاتيكي *electrostatic repulsion* بين الدقائق الفردية ، وبذا يعارض جهود جزيئات الجسم المضاد لتربيط الدقائق معا . ومع ذلك ، فبمجرد أن يختزل تركيز البروتين ، بواسطة تخفيف جزيئات الجسم المضاد ، فإنه عندئذ يمكن أن يبذل تأثير التجميع ويحدث التلزن . وقد اتضح أن تفاعل التلزن ، يتطلب وجود إلكترونات *electrolytes* في الوسط المعلق ، لهذا فإنه يؤدي عادة لهذا السبب عند تركيز الملح الفسيولوجي .

التطبيقات Applications

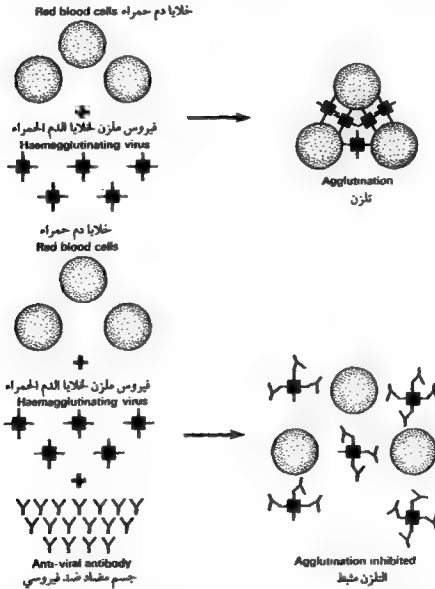
إن أحد التطبيقات التقليدية لاختبار التلزن في البكتيريولوجي التشخيصي ، هو اختبار *Widal test* المستخدم لبيان وجود أجسام مضادة للسالمونيلا *salmonellae* في عينات المصل المأخوذة من الحالات المشتبهة في حمى الأمعاء *enteric fever* . وبعد التلزن اختبارا أساسيا يستخدم في تحديد مجموعات الدم *blood grouping* ، إذ تحدد مجموعة خلايا الدم الحمراء أ ب ، أو صفر تحت الاختبار ، عن طريق تحديد التلزن مع مصل مضاد نوعي *specific antiserum* - فمصل مضادة أ - على سبيل المثال ، سوف تلزن خلايا أوليست خلايا ب أو صفر . ويمكن أن تغطي الخلايا الحمراء والدقائق الحاملة ، مثل خرز بولي ستيرين بمختلف الأنثيبيجات ، وتستخدم الدقائق المغطاة بطريقة

مناسبة في متباين من الاختبارات التشخيصية، مثل اختبارات الجسم المضاد للغدة الدرقية thyroid antibody باستخدام خلايا، أو دقائق الخرز المغطاة بالجلوبيولين الدرقي ثيروجلوبولين thyroglobulin. وتستخدم خلايا الدم الحمراء المغطاة أو الدقائق الحاملة المغطاة، بالهرمون في طرق عديدة لمعايرة assay الهرمون التي تستند إلى تثبيط التلزن المستحث بالجسم المضاد للدقائق المغطاه بالهرمون، بواسطة الهرمون المضاف في العينة تحت الاختبار (الشكل رقم ٧، ١٠). وتستخدم اختبارات من هذا النوع على نطاق واسع في تشخيص الحمل pregnancy.



شكل رقم (٧، ١٠). أساس معايرة الهرمون بواسطة تثبيط التلزن agglutination inhibition. تكون خلايا الدم الحمراء المغطاه بالهرمون قابلة للتلزن بواسطة الجسم المضاد ضد الهرمون. إن إضافة المصل المضاد لعينة الاختبار المحتوية على هرمون حر سوف تقفل مواقع الارتباط بالأنثيجين وتمنع التلزن. ويمكن أن يؤدي الاختبار كحيا بواسطة مقارنة نشاط تحضير قياسي من الهرمون مع عينة الاختبار.

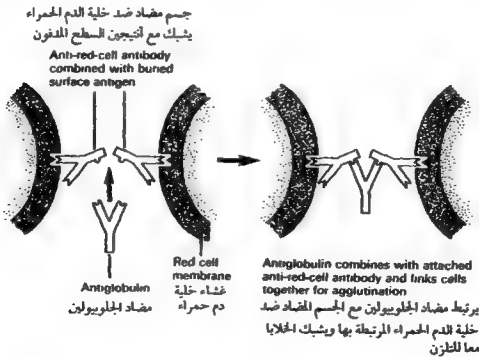
ولفيروسات معينة، مثل الفيروسات المخاطية myxoviruses المسببة للإنفلونزا influenza والغدة النكفية mumps، خاصية تلزن خلايا الدم الحمراء (التلزن الدموي haemagglutination). ويستخدم تثبيط التلزن الدموي (inhibition of haemagglutination) بواسطة الجسم المضاد الموجود بمصل المريض، على نطاق واسع، كطريقة تشخيصية. وبذا يكشف عن وجود جسم مضاد في مصل المريض، وذلك بقدرته على أن يربط دقائق الفيروس، ويمنعها من أن تحدث تلزنا دمويًا للخلايا الحمراء (الشكل رقم ٨، ١٠).



شكل رقم (٨، ١٠). اختبار تثبيط التلزن الدموي للفيروس. يتم تلزن خلايا الدم الحمراء بواسطة فيروسات مختلفة (انظر المتن). ويمكن أن يثبط هذا بواسطة خلط الفيروس مع جسم مضاد ضد الفيروس كما هو موضح بالشكل. ويمكن أن يقن الاختبار كمياً *quantitated* وذلك بواسطة عمل سلسلة تخفيفات من الفيروس لوحده وخلط الفيروس - الجسم المضاد.

وتوجد في بعض الأحيان الأجسام المضادة م (IgM) القادرة على تلزير خلايا الدم الحمراء للإنسان (متضمنة تلك الخاصة بالفرد المنتج للجسم المضاد) ما بين درجة صفر مئوية ودرجة ٤٠م في أمراض معينة للإنسان، تشتمل على الالتهاب الرئوي الابتدائي غير التقليدي primary atypical pneumonia والمalaria والمرض التريبانوسومي وفقر الدم التحليبي المكتسب acquired haemolytic anaemia .

وقد لا ينتج عن وجود جلوبيولين الجسم المضاد على سطح الخلية الحمراء تلزير مباشر للخلايا، على سبيل المثال: أطفال الأمهات السالبات لعامل ريزاس Rh- negative وفي فقر الدم التحليبي المكتسب. ومن الممكن، مع ذلك، أن نبين أن خلايا الدم تكون مغطاة بالجسم المضاد، وذلك بواسطة استخدام المصل المضاد للجلوبيولين antiglobulin (المنتج في الأرنب وذلك بحقن جلوبيولين الإنسان) الذي سوف يسبب التلزن للخلايا (الشكل رقم ٩، ١٠). وهذا هو أساس اختبار كومبس Coombs Test الذي يستخدم



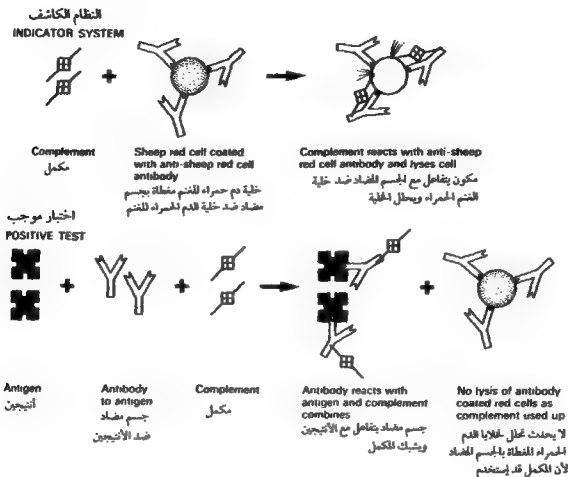
شكل رقم (٩، ١٠). اختبار كومبس Coombs للتلزن. لا يستطع الجسم المضاد لخلية الدم الحمراء، ربما بسبب أنه موجه ضد أنتيجين عميق في غشاء الخلية، أن يربط خليتي دم حمراء معا للتلزن. إن إضافة مصل مضاد للجلوبيولين antiglobulin serum يحدث التلزن يربط الجلوبيولينين المتاعين المتصلين معا الواحد بالآخر.

على نطاق واسع جدا كطريقة مصلية . وتعتمد اختبارات التخثر coagulation على وجود بروتين أ-(protein A) على ستافيلوكوكاس أوريوس *Staph. aureus* (سلالة كوان رقم-١ Cowan strain) التي ترتبط بمنطقة القطعة المتبلورة Fc من الجلوبيولين المناعي - ج تاركة مواقع الارتباط بالجسم المضاد Fab حرة . ويمكن استخدام ستافيلوكوكاسي *staphylococci* التي يكون معها جسم مضاد نوعي متصلا بهذه الطريقة في الكشف ، عن البكتيريا في المصل ، أو البول ، أو العوامل الميكروبية الموجودة في مثل هذه السوائل . ويشير تكتل ستافيلوكوكاسي إلى أن الاختبار موجب .

تثبيت المكمل Complement Fixation

إن حقيقة إن الجسم المضاد ، بمجرد أن يتحد مع الأنتيجين ، يكون قادرا على تنشيط نظام المكمل ، يمكن أن تستخدم كطريقة لبيان وجود جسم مضاد معين في المصل ، بمعنى الجسم المضاد **وازرمان Wassermann** في مرض الزهري syphilis ، أو للتعرف على أي أنتيجين مثل الفيروس .

وسوف يتفاعل المكمل الخاص بأغلب الأنواع ، مع الجسم المضاد المشتق من الأنواع الأخرى ، ويعتبر مصل خنزير - غينيا guinea-pig مصدرا عاما للمكمل المستخدم معمليا . ومع معظم تفاعلات نظام المكمل ، مع معقد الأنتيجين/ الجسم المضاد ، فإنه بحد ذاته لا يكون تفاعلا مرثيا ، ومن الضروري أن يستخدم نظام كاشف indicator system مكون من خلايا الدم الحمراء ، للغنم المغطاة بالجسم المضاد ضد خلايا الدم الحمراء للغنم anti - sheep red cell antibody . وفي الاختبار يخلط أولا الجسم المضاد والمكمل والأنتيجين معا ، وبعد فترة من التحضين يضاف النظام الكاشف ، وهو خلايا الدم الحمراء للغنم المغطاة بالجسم المضاد antibody - coated sheep cells . ومع ذلك ، فإن المكمل سوف يكون قد استخدم أثناء طور التحضين ، بواسطة المعقد الأصلي للجسم المضاد/ الأنتيجين وسوف لا يكون متاحا ليحلل خلية الدم الحمراء . وبذا ، يكون اختبار تثبيت المكمل الموجب **positive** مبينا بواسطة غياب التحلل absence of lysis لخلايا الدم الحمراء ، على حين أن الاختبار السالب ، في وجود المكمل غير المستعمل ، يكون مبينا بواسطة تحلل خلايا الدم الحمراء ، (الشكل رقم ١٠ ، ١٠) .



شكل رقم (١٠، ١٠). اختبار تثبيت المكمل. يتحلل عادة النظام الكاشف (خلايا الدم الحمراء للغتم المغطاة بالجسم المضاد ضد خلايا الدم الحمراء للغتم) في وجود المكمل (مصل خنزير غينيا طازج) - لأعلى. وإذا ثبت أولاً نظام آخر للجسم المضاد/ الأنتيجين مع المكمل، فإن المكمل لن يكون متاحاً بعد ليحلل النظام الكاشف - لأسفل.

التطبيقات Applications

إن اختبار تثبيت المكمل التقليدي، هو تفاعل وازرمان المستخدم في تشخيص الزهري. ويتكون نظام الاختبار من أنتيجين وازرمان Wassermann antigen المخلوط، مع تخفيفات من مصل المريض في وجود المكمل المستخلص من خنزير غينيا. وبعد أن يكون قد أخذ مصل المريض والأنتيجين وقتاً للتفاعل، ليأخذ الكمية المحدودة من المكمل المتاح في النظام، يضاف النظام الكاشف لبيان ما إذا كان المكمل مازال موجوداً حراً أم لا. ويجب تضمين التجارب الضابطة controls للتأكد من أن واحداً من الكواشف

لا يعمل مضادا للمكمل anticomplement (أي يكون له القدرة على أخذ المكمل بطريقة غير نوعية لما يحدث، على سبيل المثال مع المصل الملوث) وتختبر الأمصال الموجبة والضابطة معا على التوازي. وتستخدم اختبارات تثبيت المكمل روتينيا، للكشف عن الفيروسات في المزارع النسيجية، التي تكون قد حقنت بعينات من الدم أو سوائل الأنسجة من أناس. يحتمل أن لديهم إصابات فيروسية.

تفاعلات الأنتيجين - الجسم المضاد (باستخدام العلامات الوميضة)

Antigen - antibody Reactions Using Fluorescent Labels

إن التحديد الدقيق لأنتيجينات النسيج أو لأنتيجينات الكائنات المعدية في الجسم، أو الجسم المضاد ضد النسيج، أو لمعقدات الأنتيجين/ الجسم المضاد، قد تم التوصل إليها عن طريق تقديم استخدام البروتينات المرقمة بالفلوروكروم fluorochrome labelled بواسطة كوونز وكابلان Coons and Kaplan في عام ١٩٥٠. وقد استخدم ادمصاص ضوء الأشعة فوق البنفسجية ما بين ٢٩٠ إلى ٤٩٥ نانوميتر بواسطة الفلوريسين fluorescein وانبعاتها emission لضوء أخضر أطول في موجاته الطولية (٥٢٥ نانوميتر) في رؤية visualize البروتين المرقم بهذه الصبغة. وهذه التقنية أكثر حساسية من تقنيات الترسيب، أو تثبيت المكمل، ويمكن الكشف عن معقدات tracers البروتين الوميضة fluorescent عند تركيز حتى ١ ميكروجرام لكل مل من سائل الجسم.

التطبيقات Applications

إن بعض الاستخدامات التي وضعت لها هذه التقنية، تشمل تحديد localization موضع أصل مكونات بروتين المصل المتباعدة، على سبيل المثال، إنتاج الجلوبيولين المناعي بواسطة خلايا بلازما والخلايا الليمفية الأخرى. إن بيان وتحديد الموضع في الأنسجة الجلوبيولين الجسم المضاد، في متباين من حالات المناعة الذاتية قد تم استعراضه، متضمنا جسما مضادا ضد نووي antinuclear في مصل المرضى بالذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus والأجسام المضادة للغدة الدرقية في مصل مرضى بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو Hashimoto's thyroiditis. وفي الحقل التشخيصي، يمكن بيان معظم

الكائنات الممرضة للإنسان، بواسطة الوميض المناعي immunofluorescence وأن تشخيصاً مبدئياً tentative يمكن أن يعمل أكثر سرعة عما هو بالزراعة. ويمكن أن تستخدم الطريقة الوميضة في الوقت الحالي، لتدعم بدلا من أن تحل مكان الطرق التقليدية.

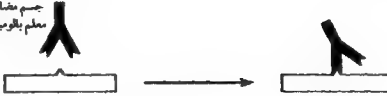
وتوجد طريقتان أساسيتان في الاستخدام، الطريقة المباشرة، والطريقة غير المباشرة (الشكل رقم ١١، ١٠). وتتكون **الطريقة المباشرة direct method** من إحضار الأجسام المضادة المرقمة بالفلوريسين وتوضع على اتصال، مع أنتيجينات مثبتة على شريحة (بمعنى: في شكل قطاع من نسيج أو مسحة (غشاء) smear من كائن) والسماح لهما بالتفاعل، ثم غسيل الزائد من الجسم المضاد، ثم الفحص تحت مجهر مزود بضوء أشعة بنفسجية. ويمكن أن يرى موقع اتحاد الجسم المضاد المرقم، مع أنتيجينه بواسطة مساحة الوميض الأخضر التفاحي التي ترى على الشريحة. ويمكن استخدام **الطريقة غير المباشرة indirect method** في كل من الكشف عن الأجسام المضادة النوعية في الأمصال، أو في سوائل الجسم الأخرى، وأيضا في التعرف إلى الأنتيجينات. وتختلف هذه الطريقة عن الطريقة المباشرة في استخدام مصبل مضاد غير معلم يطبق layered على الأول، بنفس الطريقة التي وصفت أعلاه. وما إذا كان هذا المصل المضاد قد تفاعل أو لم يتفاعل مع المادة الموضوعه على الشريحة، بواسطة **المصل المضاد للجلوبيولين antiglobulin serum** المرقم بالوميض والنوعي ضد الجلوبيولين الخاص بالمصل المطبق أولا. ويمكن أن يستخدم مثل هذا المصل المضاد للجلوبيولين، للكشف عن الجسم المضاد للجلوبيولين في أمصال ضد مجموعة متباينة من الأنتيجينات المختلفة، التي تعطى ميزة واضحة فوق الاختبار المباشر، وهي أيضا أكثر حساسية.

وتم تطوير أنواع أخرى من اختبار الجسم المضاد على نفس الأساسيات، مثل الطرق الوميضة. ويمكن أن يربط بسهولة إنزيم فوق أكسيد فجل الحصان horseradish peroxidase وإنزيمات أخرى بسهولة بجسم مضاد، تاركة الجسم المضاد، لا يزال قادرا على الارتباط مع أنتيجينه. وبعد أن يكون قد حدث هذا (بمعنى: في مقطع نسيج مغطى بالجسم المضاد المرقم بإنزيم فوق أكسيد، ثم يغسل بعد ذلك) فإن موقع تحديد الجسم المضاد، يمكن أن يرى بواسطة استخدام الإنزيمات، لتكشف إلى منتج ملون.

DIRECT METHOD الطريقة المباشرة

Fluorescently tagged antibody
جسم مضاد ملصق بالوميفين

Antigen
أنتيجين



Attached fluorescently tagged antibody
visualized by U.V. microscopy

الجسم المضاد الملصق بالوميفين المرتبط حيث يرى بمجهر الأشعة فوق البنفسجية

INDIRECT METHOD الطريقة غير المباشرة

First Step الخطوة الأولى

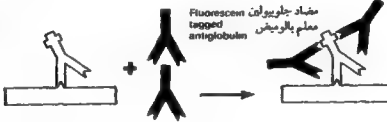
Untagged antibody
جسم مضاد غير ملصق



Antibody attached to antigenic determinant

جسم مضاد مرتبط بمركز أنتيجين

الخطوة الثانية
Second Step



Fluorescently tagged anti-globulin
جسم مضاد جلوبولين ملصق بالوميفين

Attached fluorescently tagged anti-globulin
visualized by U.V. microscopy

الجسم المضاد الملصق بالوميفين المرتبط حيث يرى بمجهر الأشعة فوق البنفسجية

شكل رقم (١١، ١٠). تقنية الجسم المضاد الوميفين - الطرق المباشرة وغير المباشرة. ويمكن أن ترى الطريقة غير المباشرة بحساسية أكثر مرتين أو أكثر - ويمكن ربط جزيئات مضادة الجلوبولين المرقمة بالوميفين fluorescein tagged anti-globulin لكل جزيء جلوبولين مناعي مرتبط مع أنتيجينه.

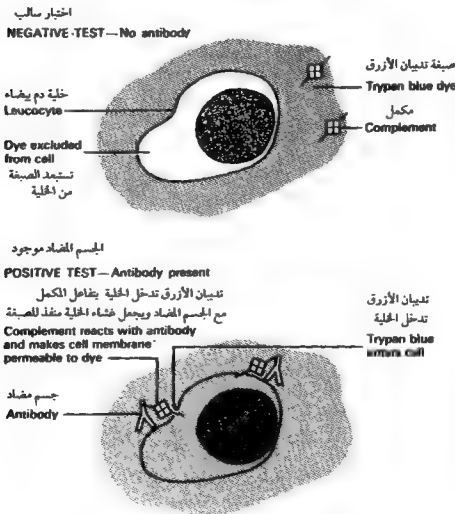
كما استخدم أيضا الفيريتين ferritin (صبغة دم كثيفة الإلكترون) معشوقا conjugated مع الجسم المضاد في دراسات المجهر الإلكتروني ليوضح تحديد أنتيجينات الخلية.

الاختبارات سامة الخلايا Cytotoxic Tests

تستخدم اختبارات هذا النوع بالمشاركة مع تلزن خلايا الدم الحمراء، لدراسة نظم أنتيجين التوافق النسيجي في تنوع الأنسجة tissue typing.

ويتكون الاختبار السام للخلايا أساساً، لتحديد ما إذا كانت تتغير نفاذية

permeability الخلايا بعد تحضينها مع الجسم المضاد والمكمل أم لا (الشكل رقم ١٠، ١٢). وسوف ينشط الجسم المضاد السام للخلايا، بعد ارتباطه مع الخلية الهدف، مكونات المكمل، ويسبب تغيرات في نفاذية غشاء الخلية. ويمكن أن تؤثر تغيرات النفاذية في قدرة الخلية على استبعاد صبغة مثل تريان الأزرق trypan blue التي سوف تخترق الخلية ويمكن أن ترى بالفحص المجهر البسيط.



شكل رقم (١٠، ١٢) اختبار تسمم الخلايا.

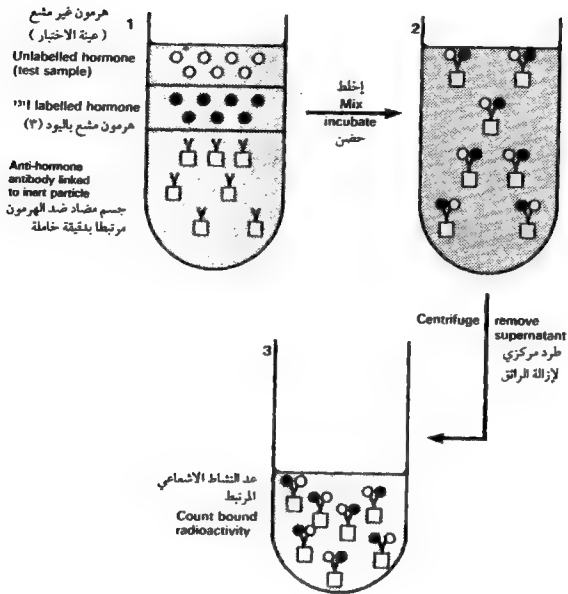
وعلى الرغم من أن الاختبار قابل للتطبيق، لمدى واسع من الخلايا ذات النواة، والاختبار الذي لا يد منه بشأن خلايا الدم البيضاء، إلا أنه أقل حساسية نوعاً ما من اختبارات التلزن الدموي لخلايا الدم الحمراء، وأكثر تعباً في أدائه.

طرق الإشعاع المناعي Radioimmunoassay Methods

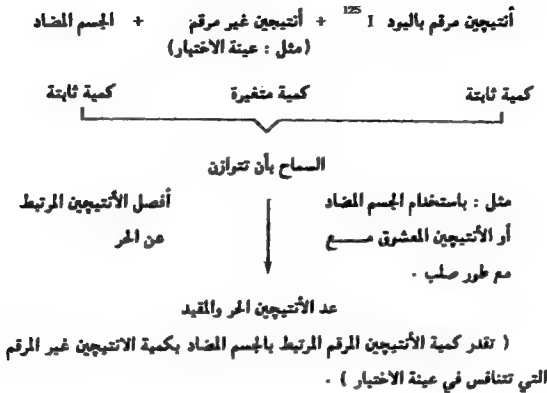
تزايد الاستخدام على مدى السنوات القليلة الماضية لطرق المعايرة، ذات الأساس المناعي للتقدير الكمي الدقيق **للهرمونات عديدة الببتيد polypeptide hormones** وتقدم هذه الطرق تشكيلة combination من النوعية specificity، والدقة precision والبساطة simplicity وهي متاحة تماماً لمعايرة نحو ١٤ من ٢٠ أو نحو ذلك من الهرمونات عديدة الببتيد لدى الإنسان. وتستخدم الآن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة على اتساع في هذه الاختبارات.

إن أساس طرق المعايرة هو أن الهرمون (المنقى) المعلم باليود المشع radio-iodine يتنافس مع الهرمون غير المرقم من العينة، تحت الاختبار، لوجود الجسم المضاد ضد الهرمون، الذي يخلط معه الهرمون المعلم وغير المعلم. وكلما كان الهرمون أكثر في عينة الاختبار قلت فرصة الهرمون المرقم للارتباط، مع عدد محدد من جزيئات الجسم المضاد، التي تكون متاحة في المصل المضاد للهرمون. وبناء عليه فقياس كمية الهرمون المرتبط مع الجسم المضاد، (باستخدام جهاز عد النظير المشع isotope)، فإنه يمكن الحصول على تقدير للهرمون الموجود بعينة الاختبار. وكلما كان مزيد من الهرمون المرقم مرتبطاً مع الجسم المضاد، كما كان مستوى الهرمون أقل في عينة الاختبار. وتباين عكسياً كمية الهرمون المرقم بالنظير المشع المكونة لمعقد، مع الجسم المضاد ضد الهرمون، مع كمية الهرمون غير المرقم بعينة الاختبار.

ومن أجل قياس كمية الهرمون المرقم المتصل بالجسم المضاد، فإنه من الضروري أن تفصل معقدات الهرمون/ الجسم المضاد من الخليط. وقد تم تطوير مجموعة من الطرق، لتحقيق هذا، ربما يكون أكثرها شيوعاً هو شبك الجسم المضاد بدقائق خاملة، يمكن إزالتها بالطرد المركزي (الشكل رقم ١٣، ١٠). ويوضح الشكل رقم (١٤، ١٠) أساس هذه المعايرات.



شكل رقم (١٣، ١٠). توضيح لاستخدام الجسم المضاد ضد الهرمون antihormone antibody المرتبط بدقيقة خاملة لمعايرة كمية من الهرمون في عينة الاختبار. وتبين عكسيا كمية الهرمون المرقمة باليود المشع ^{125}I ، المكونة للمعقد مع الجسم المضاد ضد الهرمون، مع كمية الهرمون غير المرقمة الموجودة بعينة الاختبار. ويمكن أن يجهز منحنى قياسي standard curve باستخدام تركيزات من الهرمون المتى بنفس الطريقة الموضحة في الشكل رقم (٥، ١٠). وسوف يمكن هذا من أن ترسم blotted النتائج المتحصل عليها، مع هذا الاختبار، وبذا يمكن الحصول على تركيزها.



شكل رقم (١٤ ، ١٠) . أساس المعايرة المناعية الإشعاعية في الارتباط التنافسي Competitive binding.

radioimmunoassay

وقد تم تطوير معايرة لمستويات الجلوبيولين المناعي هـ (IgE) في المصل باستخدام الجلوبيولين المناعي هـ المرقم باليود ومضادة الجلوبيولين المناعي هـ anti - IgE المرتبطة بالسيلولوز ، كما تم تطوير معايير باستخدام هذه الأسس ، للكشف عن أنتيجين الالتهاب الكبدي - ب في المصل البشري .

المعايير المناعية باستخدام الإنزيم المرتبط بالجسم المضاد أو بالأنتيجين

Immunoassays Using Enzyme Linked Antibody or Antigen

المعايرة بالإنزيم المرتبط الملمص مناعيا (إلزا = ELISA)

Enzyme - linked immunosorbent assay

إن الترقيم بغير النظائر النشطة إشعاعيا ، والصبغات الوميضة يمكن أن يرتبط linked بجزيئات الجسم المضاد ، أو الأنتيجين . وترتبط إنزيمات مثل إنزيم فوق أكسيد

فجل الحصان horse radish peroxidase أو إنزيم الفوسفات القاعدي alkaline phosphatase بجزيئات الجسم المضاد أو الأنتيجين . ويكشف عن وجود جزيء من الإنزيم المرتبط بواسطة مادة وسط الإنزيم enzyme substrate ويمكن أن يقاس اسبكتروفوتومتريا spectrophotometrically . ويمكن أن يمسك attached سواء الأنتيجين المرقم أو الجسم المضاد المرقم بدعامة support غير ذائبة مثل خرز البلاستيك plastic beads أو بأطباق التلزن البلاستيكية . وبعد أن يكون قد تم مسك المادة ، وغسل الزائد منها بعيدا ، يضاف الإنزيم المرتبط بالأنتيجين ، أو بالجسم المضاد مع مادة الاختبار . ويتنافس الأنتيجين أو الجسم المضاد (أي المراد قياسه) في محلول الاختبار مع كاشف الأنتيجين المرقم ، أو الجسم المضاد المرقم على المادة المرتبطة بالأطباق البلاستيكية . ويمكن حساب كمية كاشف الإنزيم المرقم بعدئذ ، بواسطة إضافة مادة وسط الإنزيم . وفي النهاية يقدر ناتج التفاعل بين الإنزيم ومادة الوسط اسبكتروفوتومتريا .

وبوجود عدد من متباينات التقنية مشابهة ، لتلك المستخدمة مع الأجسام المضادة الومضة . وتشمل هذه تقنية السندويتش مع الأنتيجين المربوط بطبق بلاستيك ، حيث يعاير الجسم المضاد كطبقة ثانية ، والإنزيم المرتبط بالجلوبيولين المناعي كطبقة القمة ، وأخيرا تضاف مادة وسط الإنزيم ويقدر الناتج في الاسبكتروفوتوميتر بواسطة التغير اللوني .

وقد استخدمت هذه التقنية على نطاق واسع ، في الكشف عن الأنتيجينات والأجسام المضادة البكتيرية والفيروسية ، خاصة بالنسبة لفيروس روتا rotavirus وفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus . وهو أيضا يستخدم في دراسة متنوع الأمراض الطفيلية الناتجة عن الديدان والأوليات .

ويتزايد استخدام هذه المعايير للتقديرات الوصفية والكمية للجزيئات الكبيرة macromolecules . وقد أدى تطوير تقنية الجسم المضاد وحيد النسيلة ، وماتبه من إتاحة كميات غير محدودة من الجسم المضاد النقي إلى تحسين انتخابية هذه المعايير . إن عيب محدودية المساحة السطحية لعيون (لآبار) أطباق العيارة الدقيقة microtitre plates المستخدمة في المعايير ، يمكن تخطيطها باستخدام الخرز الكبير macrobeads (خرز بولي ستيرين أو خسرز داينال مشاركة البلمرة Dynal copolymer) ويغطي الخرز مع الكاشف

المناسب، حيث يتضمن طور الكشف استخدام عواشق وميضة أو إنزيمية fluorescent or enzyme conjugates. وتميل حساسية مثل هذه الاختبارات إلى أن تكون أدنى من المعايير في أطباق إلزرا.

بعض التطبيقات العامة لتفاعلات الأنتيجين والجسم المضاد في الأحياء الدقيقة الطبية Some Common Diagnostic Applications of Antigen Antibody Reactions in Medical Microbiology

اختبارات التلزن Agglutination tests

إن تفاعل التلزن الذي تمت الإشارة إليه فعلا للتشخيص المصلي لإصابات السالمونيلا، يعرف باختبار فيدال Widal test. فمن الطبيعي أن تختبر تخفيفات من مصلي المريض ضد معلقات من الأنتيجين الجسدي (صفر = O) والانتيجين السوطي (H =) لكل كائن مرجح وجوده في بيئة المريض. ويصبح عادة الاختبار موجبا بكلا المعلقين بعد أسبوع من بدء المرض، ولكن قد يكون أضعف إيجابية مع واحد من الأنتيجين عما كان عليه سابقا. ويرتفع العيار titre في الإصابة الحادة إلى أقصاه بنهاية الأسبوع الثالث. وقد تنشأ التعقيدات في تفسير النتائج في المرضى، الذين يكونون قد حصنوا بلقاح الباراتفويد (TAB) paratyphoid vaccine. وقد يكون العيار المرتفع rising titre مساعدا بعض الشيء في تشخيص الإصابة، ومزيذا على ذلك، فبعد بضعة أشهر يميل عيار الملزونات الجسدية O agglutinins إلى الهبوط تاركا الملزنين السوطي H agglutinin فقط. وعادة يكون بالأمصال العادية عيارات منخفضة للملزنات لكائنات سالمونيلا ويتباين هذا في السكان في مختلف أنحاء العالم. وتجعل هذه الصعوبات الاختبار في موضع تساؤل، من حيث قيمته التشخيصية، وأن استخدامها الآن يعد محدودا.

واختبار التلزن الآخر الواسع الاستعمال هو تفاعل بول - بانيل Paul - Bunnell. ويستخدم هذا في تشخيص الفيروس محلل وحيدات الخلايا المعدي infectious mononucleosis والذي تنكشف فيها ملزونات لخلايا الدم الحمراء للغنم. وقد يلزن المصل العادي لخلايا الحمراء للغنم في التخفيفات المنخفضة ويؤخذ عيار ١٢٨ كدليل افتراضي

suggestive و ٢٥٦ كدليل موجب للاختبار . ولدى بعض الأفراد الذين تلقوا مصل خيل كعامل علاجي (مثل : المصل المضاد للتيتانوس) تتكشف الملزقات لخلايا الدم الحمراء للغنم، بسبب وجود أنتيجين في مصل الخيل واسع الانتشار جدًا في الطبيعة، يعرف بأنتيجين فورسمان *Forssman* . ويوجد هذا الأنتيجين في خلايا الدم الحمراء للغنم، وفي خلايا عدد آخر من الأنواع، متضمنة خنزير - غينيا . إن الطريق العادي للتمييز بين نوعي الجسم المضاد، هو أن يخلط المصل مع نسيج خنزير غينيا المقروم (عادة الكلى) . وسوف تمتص بعيدا هذه المعاملة الجسم المضاد ضد فورسمان تاركا الجسم المضاد، ضد خلية الغنم دون أن يتأثر . وسوف تمتص absorb الخلايا الحمراء للثور ox، التي تحتوي على كل من أنتيجين فورسمان وأنتيجين مشابه لذلك الذي يوجد على خلايا الغنم، التي تتفاعل مع الجسم المضاد لبول - بانيل، وكلاهما من نوعي الجسم المضاد.

اختبارات تثبيت المكمل Complement-Fixation Tests

ولهذه الاختبارات، التي وصفت في صفحة ٤٦٦ استخدامات واسعة في تشخيص الإصابات البكتيرية والفيروسية . وإحدى هذه الطرق الأغلب شيوعا في الاستخدام، هو اختبار وازرمان Wasserman المستخدم في تشخيص الزهري *syphilis*. ويعتمد هذا التفاعل على تثبيت المكمل ، بواسطة الجسم المضاد للمريض بعد أن يكون قد تفاعل مع كارديوليبين *cardiolipin* الذي هو عبارة عن مستخلص كحولي (فوسفاتيد دهني *phosphatid lipoid*) من أنسجة الحيوان العادية، عادة قلب الثور . لماذا تتكشف أجسام مضادة ضد هذه المادة في مرض الزهري؟ ليس ذلك واضحا . يقترح بعض الباحثين بأنه ينتج عن التحصين الذاتي *autoimmunization* بدهون العائل التي تصبح أنتيجينية بطريقة ما، بواسطة البكتيريا الحلزونية الخيطية *spirochaete* (تريبانوما بالليدوم *Trep. pallidum* المسؤولة عن الزهري، على حين يعتقد آخرون بأن البكتيريا الحلزونية الخيطية، تحتوي على أنتيجين جدار الخلية الذي يكون مشابها لأنتيجين النسيج (ص ٦٥).

ويعد تفسير نتائج اختبار وازرمان صعبا ويعتمد الجسم النهائي على نتائج كل

من هذا الاختبار وغيره من الاختبارات المصلية، وعلى الموجودات الإكلينيكية. وتوجد في بعض الأحيان تفاعلات إيجابية كاذبة false-positive في الجذام leprosy والملاريا ومرض النوم والسل والتهاب وحيدات الخلية المعدية، وفي غيره من الأمراض الحمية. وتوجد أحياناً تفاعلات مثابرة كاذبة الإيجابية false - positive في فقر الدم التحللي ذاتي المناعة، والذئبة الحمراء الجهازية وتليف cirrhosis الكبد. والاختبار الشائع الأداء هو اختبار تكتل الشريحة slide flocculation test باستخدام كارديولين مخلوطاً مع مصل المريض. وكثير من المعامل تفضل هذا الاختبار لبساطته، كبديل عن اختبار وازرمان. وهو يعرف باختبار شريحة في. دي. آر. إل (Venereal Diseases VDRL Research Laboratory). وعندما يوجد شك فقد يستخدم اختبار أكثر نوعية، مثل اختبار عدم التحريك التريونيمي treponemal immobilization test، الذي يمكن أن ترى فيه التريونيمات المتحركة عديدة الحركة، عندما تفحص مجهرياً بعد التعرض لمصل المريض. ومع ذلك، يعد هذا الاختبار معقداً فنياً technically وقد استبدل على نطاق واسع باختبار الجسم المضاد الوميض غير المباشر (ص ٤٦٨) (اختبار الجسم المضاد التريونيمي الممتص الوميض (FTA-ABS-test)). وهذا الاختبار عالي النوعية والحساسية، ويمكن به الكشف عن كل مراحل الإصابة الزهرية. وللمعايرة بالإنزيم المرتبط المدمص مناعياً (إيزا)، الموصوف في صفحة ٤٧٤ إمكانية للتطبيق على نطاق واسع في أمصال الزهري.

وتستخدم اختبارات تثبيت المكمل على نطاق واسع، في تشخيص الأمراض الفيروسية. ويكون مصدر النتائج الأنسجة المصابة من الحيوانات، أو من البيض أو من المزارع الخلوية المصابة. ويستخلص عادة الفيروس من الأنسجة، أو من الخلايا بواسطة الطرد المركزي التفاضلي differential centrifugation أو في بعض الأحيان بتقنية الفيروس بواسطة ادمصاصه adsorbing على الخلايا الحمراء ثم فكها eluting فيما بعد.

اختبارات تثبيط التلزن الدموي Haemagglutination inhibition tests

هناك طريقة أخرى مفيدة في تشخيص بعض أنواع الأمراض الفيروسية، تلك هي اختبار تثبيط التلزن الدموي Haemagglutination inhibition. ويعتمد هذا على حقيقة إن فيروسات معينة، مثل: الإنفلونزا والغدة النكفية والباراإنفلونزا، سوف

تلزن خلايا الدم الحمراء للمدجاج أو الإنسان أو خنزير غينيا (الشكل رقم ٨, ١٠). ويمكن لفيروسات أخرى، مثل: فيروسات أدنو (الغدد) adenoviruse، أن تلزن خلايا الدم الحمراء للجرذ أو القرد؛ كما تلزن فيروسات ريو reoviruses والعديد من الفيروسات المعوية enteroviruses خلايا الدم الحمراء للإنسان. ويؤدي هذا الاختبار بخلط الفيروس، مع خلايا الدم الحمراء في وجود مصل المريض. فإذا كانت الأجسام المضادة للفيروس موجودة، فإن الفيروس سوف لا يصبح قادرا على إحداث التلزن الدموي. وهذه الاختبارات قيمة جدا بسبب نوعيتها الشديدة، وقدرتها على تمييز الأجسام المضادة لمختلف تحت سلالات substraings ومتباينات variants الفيروسات، مثلا: فيروس الإنفلونزا. وعلى الجانب الآخر، فإن اختبار تثبيت المكمل أقل قيمة في كشف هذه الاختلافات الدقيقة.

الفحوص العملية في المناعة الإكلينيكية

Laboratory Investigations in Clinical Immunology

يعطى مزيد من الاهتمام حاليا في المعمل الإكلينيكي، لفحص دور التفاعلات المناعية في **إمراضية pathogenesis** المرض، وطرق تأكيد **الوضع الوظيفي functional status** للجهاز المناعي في مواقف يوجد فيها خلل مناعي immune dysfunction. ولقد تم في عديد من حالات المرض، التي يعتقد بتورط التفاعلات المناعية في إمراضية المرض أخذها في الاعتبار باختصار، في الفصول السابقة الخاصة بتفاعلات فرط الحساسية، وحالات المناعة الذاتية. وأشير لحالات النقص المناعي في الفصل التاسع. وليس من المقصود أن يحل هذا المتن text محل العديد من كتب التون الممتازة المهمة بالنواحي العملية للمناعة الإكلينيكية، ولكن ليزود بتخطيط عام بسيط عن الأسس الرئيسية لهذا الموضوع المعقد الصعب.

فحص حالات فرط الحساسية

Investigation of Hypersensitivity States

الأجسام المضادة في حالات فرط الحساسية Antibodies in anaphylactic states

يوجد لدى الذين يعانون من حمى القش hay fever والربو asthma بصفة مميزة أجسام مضادة من الجلوبيولين المناعي - IgE في دمائهم. قضى عام ١٩٢١ وصف برونزيتس prausnitz وكستner Kustner طريقة للكشف عن هذا الجسم المضاد المسبب للحساسية "reaginic" وذلك عن طريق حقن كمية صغيرة من مصل مريض بحمى القش في جلد فرد عادي. حيث يثبت الجسم المضاد - هب خلايا المستقبل حيث تكون وثيقة القرب من موضع الحقن، ثم يحقن الأنثيجين (أو مولد الحساسية (allergen) الذي يكون المريض حساسا له (مثل: مستخلص حبوب اللقاح) في نفس الموقع، فتحدث استجابة النهائية نتيجة لتحرير الهستامين من الخلايا الحليمية mast Cells (انظر ص ٣٩٦). ويمكن أن يبين نفس نوع التفاعل لدى المريض عن طريق تقديم كمية صغيرة من الأنثيجين للتحف في الجلد (اختبار الوخز prick test).

ويمكن التقدير الكمي للأجسام المضادة - ه بواسطة تقنية الانتشار المناعي القطري radial immunodiffusion الموصوفة في صفحة ٤٥٩. ويمكن معايرة جزيئات الجلوبيولين المناعي - ه الموجهة ضد أنتيجينات معينة بعشق الأنثيجين بمادة غير ذائبة، و خلط المعقد مع مصل المريض المحتوي على الجسم المضاد - ه المضاد للأنثيجين. وبعد السماح بحدوث ارتباط الأجسام المضادة - ه مع الأنثيجين، تغسل بروتينات المصل غير المرتبطة، ويكشف عن الجسم المضاد - ه بواسطة المصل المضاد المشع باليود - ١٢٥ المضاد للجلوبيولين المناعي ه ¹²⁵I anti IgE antiserum.

وأحدى الطرق العملية الأخرى المستخدمة في الممارسة الإكلينيكية، هي تقدير نوع أنتيجين التوافق النسيجي histocompatibility antigen type (ص ٤٧٠) للخلايا البيضاء للدم السطحي. وقد وجد في دراسات أجريت في الولايات المتحدة ارتباط بين حدوث الحساسية للعشب الراجي ragweed (أنثيجين - ه) وبين أنواع أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية البسيطة HLA haplotypes. وقصرت هذه الدراسات حتى الآن على عدد صغير من العائلات. ووجد أن الارتباط يحدث داخل عائلات معينة، مما

على عدد صغير من العائلات . ووجد أن الارتباط يحدث داخل عائلات معينة ، مما يجعل من الممكن التعرف داخل أي عائلة معينة إلى الأفراد الذين يواجهون خطراً والذين من المرجح أن يتكشف لديهم حساسية للعشب الراجي . وإذا تأكدت هذه الدراسات ، فقد يصبح تنوع الخلايا البيضاء leucocyte typing مساهمة معملية مفيدة للطبيب .

الأجسام المضادة ضد المادة العضوية المستنشقة

Antibodies to Inhaled Organic Material

تم التعرف إلى حالة تسمى التهاب الحويصلات الهوائية الخارجية extrinsic alveolitis لدى الأشخاص الذين يستنشقون مادة عضوية ، مثل الجراثيم الفطرية والمخلفات الترابية لمختلف الطيور ، أو من تراب القش المعفن ، أو الشعير المعفن . ويبدو أن التغيرات التي تحدث في الرئة ، تكون مرتبطة بالأجسام المضادة - ج IgG المتكونة ضد المادة المستنشقة ، ويكشف عن هذه الأجسام المضادة بواسطة اختبارات الانتشار المناعي الترسبي ، كما وصف في صفحة ٤٥٦ .

وفي بعض الأحيان يتكشف الالتهاب الرئوي الأسبر جيللوزي pulmonary aspergillosis نتيجة لاستنشاق جراثيم أسبر جيللاس فيوميغاتاس *Aspergillus fumigatus* لدى مرضى الربو ، أو الذين لديهم تجويف سلمي tuberculous cavity شفي قديماً ، كما يمكن أن يكشف عن الأجسام المضادة المرسبة في أمصالهم . ويمكن أن ينتج أيضاً عن الإصابات التنفسية لكandida الييكازز *Candida albicans* أجسام مضادة مماثلة .

ويمكن أن ينتج عن استنشاق مايكرومونو سبورافيني *Micromonospora faeni* (نوع من الأكتينومايسيتات Actinomyocetes) شكل من التهاب الحويصلات الهوائية ، يسمى مرض رئة الفلاح farmer's lung disease ، كما يمكن أن ينتج عن الشعير المعفن المحتوي على أسبر جيللاس كلاقاتاس *Aspergillus clavatus* مرض رئة عاملي خمير الشعير maltworkers' lung disease . وقد أثبتت اختبارات انتشار الهلام gel diffusion للأجسام المضادة المرسبة ، ضد المستخلصات الأنتيجينية للكائنات الدقيقة ، أنها مفيدة في تشخيص الحالات (انظر أيضاً ص ٣٠٥) .

ويعد استنشاق الأنتيجينات من الطيور المسؤول عن مرض رئة هواة الطيور bird

fancier's lung disease ، وهنا يمكن ثانية الكشف عن الأجسام المضادة ج (IgG) ضد أنتيجينات الطيور . وتوجد هذه الأنتيجينات في مصل الطيور وريشها وروثها droppings ومن أجل نتائج يعتمد عليها تماما ، فإنه يجب استخدام المادة من أنواع معينة من الطيور ، تلك التي تعرض لها المريض - مثل الدجاج ، الحمام ، البيغاوات الاسترالية budgerigars والبيغاوات parrots وهكذا .

الأجسام المضادة ضد مكونات الذات (الأجسام المضادة الذاتية)

Antibodies Against Self - constituents (Autoantibodies)

الأجسام المضادة النوعية ضد العضو (أو النسيج)

Organ (or tissue) specific autoantibodies

وجدت الأجسام المضادة الذاتية ضد أنتيجينات نوعية للعضو ، أو أنتيجينات غير نوعية للعضو في مدى واسع من حالات المرض ، كما وصف في الفصل التاسع . وما إذا كان دورها ، لا يزال غير واضح في عملية المرض ، إلا أن وجودها يمكن أن يكون مرشدا مفيدا ، كمساعد في التشخيص الإكلينيكي .

ومن بين الأجسام المضادة الذاتية النوعية للعضو الأكثر شيوعا ، تلك التي وجدت في فقر الدم التحللي ذاتي المناعة autoimmune haemolytic anaemia . ولقد وجد نوعان رئيسيان من الأجسام المضادة (١) ما يسمى بالأجسام المضادة الحارة warm antibodies التي ترتبط عند درجة حرارة الجسم مع خلايا الدم الحمراء . وهذه عادة من قسم الجلوبيولين المناعي ج (IgG) على تقيض الأجسام المضادة الذاتية - م المضادة لخلية الدم الحمراء IgM anti - red - cell autoantibodies المسؤولة عن فقر الدم التحللي بالجسم المضاد البارد "cold antibody" والتي يمكن بيان أنها تلزن خلايا الدم الحمراء عند درجة ٤° م . ويعتمد عادة اكتشاف هذه الأجسام المضادة على استخدام اختبار كومبس المضاد للجلوبيولين coombs antiglobulin test الموصوف في صفحة ٤٦٥ ، (٢) كما تم أيضا وصف أجسام مضادة ذاتية للخلايا البيضاء والصفائح الدموية في حالات بعض الأمراض النادرة والتي تستحث أحيانا بواسطة الأدوية التي ترتبط مع مكونات الدم هذه (ص ٤٠٣) .

وقد تم وصف الأجسام المضادة الذاتية النوعية للعضو organ-specific في مصلى مرضى بالتهاب الغدة الدرقية thyroiditis ومرض الغدة فوق الكظرية adrenal disease وفقر الدم الخبيث، ومرض الغدد اللعابية (متلازمة سوجرين Sjögren's syndrome). وأهم اختبار هنا، هو طريقة الجسم المضاد الوميض (٤٦٨) باستخدام قطاعات نسيجية من النسيج المناسب: ولكن اختبارات التلزن الدموي السالب (ص ٤٦١) أو اختبارات انتشار الهلام، قد تستخدم أحيانا، والتي فيها تكون خلايا الدم الحمراء مغطاة بأنتيجين النسيج، أو يوضع الأنتيجين في عيون (آبار) لاختبار الانتشار المناعي (ص ٤٥٦) مع وضع مصلى المريض في العيون (الآبار) المقابلة.

الأجسام المضادة غير النوعية للعضو Non - organ specific antibodies

في بعض حالات المرض، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمراء الجهازية (نوقشتا في الفصل التاسع) توجد أجسام مضادة ذاتية لأنتيجينات واسعة الانتشار، ليست مقصورة على عضو واحد، أو نسيج واحد. وتوجد أيضا الأجسام المضادة الذاتية من هذه المجموعة، في مختلف أشكال أمراض الكبد المزمنة.

ويستخدم اختبار تلزن على نطاق واسع، لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي، إذ تحتوي أمصال ٧٠ إلى ٨٠٪ من المرضى بهذا المرض على الجسم المضاد (IgM) الذي تكون له القدرة على الارتباط مع الجلوبيولين المناعي (IgG) من أنواع مختلفة. إن الكشف عن الجسم المضاد، يعتمد على تلزن خلايا الدم الحمراء للغنم، أو الدقائق الحاملة (خرز بولي ستايرين polystyrene latex) المغطاة بالجلوبيولين المناعي ج (IgG). فقد تغطى خلايا الدم الحمراء للغنم، مثلا، بجسم مضاد نوعي من الأرنب، التي سوف تلزن بعد ذلك، بواسطة الجسم المضاد (IgM) الموجود في مصلى مريض الروماتويد، ويعرف هذا الجسم المضاد بأنه عامل الروماتويد rheumatoid factor. وتوجد أحيانا عيارات منخفضة (أقل من ١٦) في الأمصال العادية (٢ - ٥ ٪) كما أن الاختبار ليس نوعيا كلية، بالنسبة لالتهاب المفاصل الروماتويدي.

ويعد اختبار الجسم المضاد الوميض fluorescent antibody الطريقة الأكثر عمومية واستخداما في الكشف عن العامل الضد نووي (ANF) antinuclear factor الذي

يوجد في معظم حالات الذئبة الحمراء الجهازية . وتستخدم قطاعات من النسيج ، مثل : كبد الجرذ ، كمادة وسط substrate ويوضع فوقها مصلى المريض . إن ارتباط العامل الضد نووي (ANF) لأنوية خلايا الكبد ، يكشف عن مضادة الجلوبيولين المناعي البشري المعلم بالمريض fluorescein - labelled antihuman immunoglobulin (انظر ص ٤٦٨) .

في مرض يصيب الكبد ، يعرف بالتليف الصفراوي الابتدائي primary biliary cirrhosis يكون لدى معظم المرضى أجسام مضادة ضد الأنتيجينات الميتوكوندرية ، ويكشف عن هذه بواسطة اختبار الجسم المضاد الوميض ، باستخدام قطاعات النسيج غير المثبتة ، أو في بعض الأحيان باختبارات تثبيت المكمل ، باستخدام ميتوكوندريا كبد الجرذ . وفي التهاب الكبد المزمن النشط ، والذي يوجد مؤقتا في نحو أكثر من نصف المرضى بالالتهاب الكبدي المعدى ، توجد أجسام مضادة ضد أكتينوميوسين العضلات المناعية smooth muscle actinomycin . ويعد اختبار الجسم المضاد الوميض الطريقة المختارة ، باستخدام قطاعات غير مثبتة لمعدة الجرذ .

حالات نقص المناعي Immune Deficiency States

نوقشت النواحي الإكلينيكية والمناعية لهذه الحالات في الفصل التاسع ويمكن أن ترى بأنها تتضمن واحدا ، أو أكثر من مكونات الجهاز المناعي : (١) الخلايا المسؤولة عن صنع الجلوبيولينات المناعية الدوارة ، (٢) الخلايا المسؤولة عن الاستجابة المناعية الوسيطة بالخلية . (٣) الخلايا الساقية stem cells لنخاع العظام . وهناك متاح مدى واسع من الاختبارات المعملية ، لفحص مختلف أشكال النقص .

إنتاج الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin Production

يمكن تأكيد معايرة الجلوبيولينات المناعية الدوارة وصفا ، بواسطة الحمل الكهربى electrophoresis وكما بواسطة اختبارات الانتشار المناعي . وللأختبارات الأخيرة القدرة على التعرف إلى النقا ، خاصة من أقسام الجلوبيولين المناعي ، كما وصف في صفحة ٤٥٨ .

إن قدرة المريض على صنع جلوبولين مناعي نوعي، يمكن أن تختبر بواسطة **التحصين النشط** **active immunization** بواسطة، على سبيل المثال، أنتيجين بكتيري مثل السم الموهن toxoid للتيانوس، ثم تقاس استجابة الجسم المضاد، باختبار الترسيب في الأنابيب (ص ٤٥٤).

إن وجود الخلايا المسؤولة عن الاستجابة المناعية السائلة، يمكن أن تقاس باستغلال حقيقة إن خلايا معينة بذاتها - الخلايا الليمفاوية - ب - تملك مستقبلات على سطحها لمكون القطعة المتبلورة من جزيء الجلوبولين المناعي ولمكون المكمل C3. وفي الاختبار، تغطي خلايا الدم الحمراء للغنم بالجسم المضاد، ضد خلية دم الغنم، ثم يخلط المكمل (بكميات غير مسببة للتحلل non-lytic) مع الخلايا البيضاء للدم السطحي. وتصبح خلايا الدم الحمراء للغنم متصلة بالخلايا الليمفاوية - ب بواسطة مستقبلات القطعة المتبلورة و C3 (التي ترتبط مع الجسم المضاد، والمكمل على سطح خلية الدم الحمراء) مكونة "وريدات" *rosettes*. وتعطي نسبة الخلايا البيضاء المكونة لمثل هذه الوريدات، تقدير العدد الخلايا الليمفاوية - ب وتكون عادة ٢٥ ٪ من الخلايا الليمفاوية في الدم البشري السطحي.

اختبار وظيفة الجهاز المناعي الوسيطة بالخلية

Tests of the functions of cell mediated immune system

Skin tests الجلد اختبارات

إن الطريقة التقليدية لاختبار استجابة الخلايا المسؤولة عن المناعة الوسيطة بالخلية هو اختبار الجلد لفراط الحساسية المتأخر **delayed hypersensitivity skin test** الموصوف في صفحة ٤٠٩. والاستجابة لتيوبركيولين تعد أفضل مثال معروف. وهي تستحث بالحقن داخل الجلد intradermally او مل من تخفيف ١ : ١٠٠٠ (أو تخفيفاً أعلى لدى الفرد عالي الحساسية) من مستخلص بروتين عصويات السل (مشتق البروتين المتقى purified protein derivative, PPD). وقد وصف التفاعل في صفحة ٤٠٩؛ إنه واحد، فقط من الاستخدامات الرئيسية لاختبارات من هذا النوع، لفراط الحساسية المتأخرة، مثل ذلك الذي يستخدم ليبرومين lepromin في الجذام leprosy والبروسيللين brucellin

(في الحمى المالطية *brucellosis*). وواحد من الاستخدامات الرئيسية، لاختبارات من هذا النوع للكشف عن التحسس *sensitization* لكائنات دقيقة ذات علاقة، كما هو على سبيل المثال مايسبق استخدام لقاح بي . سي . جي BCG (ص ٣١٩). في منع السل . فمن الواضح أنه في وجود اختبار تيوبركيولين موجب، فإنه لا يتطلب التحصين باللقاح . أما التفاعل السلبي لدى البالغ ، خاصة لدى الشخص المعروف سابقا أنه كان يبين اختبارا موجبا، فإن هذا يرفع الإمكانية عن نقص في الجهاز المناعي الوسيط بالخلية، الذي يكون لدى البالغ مرجحا، بأنه يرجع ثانويا إلى حالة مرضية مؤثرة في الأنسجة الليمفاوية، مثل مرض هودجكين *Hodgkin's* وسرطان النخاع المتعدد *multiple myeloma* والورم الليمفي *lymphosarcoma*.

اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية *Lymphocyte function tests*

سبقت الإشارة إلى أن الخلية الليمفاوية ت هي الخلية الرئيسية الفعالة في التفاعلات المناعية الوسيطة بالخلية (الفصل الرابع). ويمكن أن يكشف عن وجود الخلايا الليمفاوية في الدم السطحي بنفس الطريقة تماما، كما هو في الخلية الليمفاوية - ب . فبدلا من استخدام الجسم المضاد وخلايا الدم الحمراء للغنم المغطاة بالمكمل، كما هو مطلوب لخلايا - ب، فإن خلايا الدم الحمراء للغنم، تكون هي كل ما هو مطلوب . وللخلايا الليمفاوية - ت - مستقبلات لخلايا الدم الحمراء للغنم، ويمكنها بهذا أن تكون وريدات *rosettes* عندما يخلط نوعا الخلايا معا . ويمكن لنحو ٤٠٪ و ٦٠٪ من الخلايا الليمفاوية للدم السطحي البشري، أن تكون وريدات من هذا النوع . وتستخدم الآن على نطاق واسع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لأنتيجينات التمايز لخلية - ت و خلية - ب والتي يمكن أن تستخدم لتقدير تحت أقسام خلايا - ت ونسب خلايا - ب لدى مرضى الأيدز (انظر الشكل رقم ٢، ١).

تحول الخلية الليمفاوية *Lymphocyte transformation*

بعد اختبار تحول الخلية الليمفاوية مفيدا بصفة خاصة وواسع الاستخدام، لمعايرة وظيفة الخلية الليمفاوية . ويجرى هذا عادة باستخدام الملزن الدموي النباتي (PHA)

phytohaemagglutinin كعامل مستحث؛ والعملية موصوفة مع بعض التفصيل في صفحة ١٤٧. وفي مواقف أخرى قد يؤدي اختبار التحول بأنتيجينات نوعية، يعتقد بأن القرد محسس لها (مثل تيوبركيولين). وعلى النقيض من استخدام الملزن الدموي النباتي (PHA)، الذي يستحث نسبة عالية من الخلايا الليمفاوية، فإن الأنتيجين النوعي فقط، هو الذي سيستحث تلك الخلايا الليمفاوية، التي تكون واهبة committed نفسها نوعيا للأنتيجين المسؤول، وأن هذا يكون عادة نسبة صغيرة فقط من الخلايا الليمفاوية - ت - الكلية. إن مستوى منخفضا من تحول الخلايا الليمفاوية (عندما يقارن بالأشخاص السليمين في مجموعة المقارنة)، إما بالملزن الدموي النباتي، أو بالأنتيجين النوعي، تشير إلى مناعة وسيطة بالخلية معطوبة impaired (أو ربما غياب التعرض السابق للأنتيجين المستخدم) على حين أن زيادة التحول في وجود أنتيجين نوعي، قد يحدث في حالات معينة لفراط الحساسية مثل: الحساسية للأدوية (ص ٤١٠).

تثبيط الهجرة Migration inhibition

يمكن استخدام تحويل لاختبار تثبيط هجرة اللاقمة الكبيرة باستخدام الخلايا البيضاء للدم السطحي البشري (بدلا من اللاقعات الكبيرة، البريتونية من خنزير - غينيا) وذلك لتأكيد المناعة الوسيطة بالخلية. إذ تجمع الخلايا البيضاء للدم السطحي في أنبوب شعيرة صغيرة بنفس الطريقة، كما في اختبار تثبيط اللاقمة الكبيرة، وعندما توضع في حجرة المزرعة، فإنها تنمو خارجة من طرف الأنبوب في شكل مروحة fan shape، فإذا كان الأنتيجين مع ذلك الذي تكون خلية المانع، قد حسست له سابقا، قد وضع في الحجرة، فإن الخلايا البيضاء تفشل في النمو خارج الأنبوب. ويعود هذا التأثير المثبط إلى ليمفوكاين، قد تم إنتاجه بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسنة حال التعرض للأنتيجين. ولهذا الشكل من التأكيد على وظيفة الخلية الليمفاوية نفس القيمة تماما، كاختبارات التحول السابق الإشارة إليها أعلاه.

اختبارات نشاط الالتقام الخلوي Tests of phagocytic cell activity

تمت مناقشة آليات نقص الالتقام الخلوي في الفصل التاسع ويمكن أن تعابير بطرق متنوعة في المعمل :

١ - قدرة الخلايا اللاقمة على الاستجابة لعامل الجذب الكيميائي (مثل : معقدات الأنٹیجین / الجسم المضاد في المصل الطازج) التي يمكن قياسها بواسطة الخلايا اللاقمة المستحثة ، على أن تهاجر من الحجرة ، خلال غشاء دقيق الثقوب millipore ، نحو حجرة خارجية محتوية على معقدات الأنٹیجین / الجسم المضاد والمصل . ويمكن حساب عدد الخلايا اللاقمة المستجيبة بواسطة إزالة الغشاء ، أو صبغه بصبغة مناسبة ، وبعد عدد الخلايا ، تحت المجهر ، إما عن طريق الإمرار خلال الغشاء ، أو على السطح الخارجي للغشاء .

٢ - قدرة الخلايا اللاقمة على بلع كل الكائنات الدقيقة (مثل ستافيلوكوكساي) أو بلع الدقائق الخاملة ، مثل الحرز ، أو قطيرات الزيت ، ويمكن تقدير ذلك بالفحص المجهرى لتحضيرات الخلايا المخلوطة مع الكائن الدقيق ، أو الدقائق الخاملة . ويمكن أن يقدر قتل الكائن الدقيق داخل الخلايا اللاقمة ، وذلك عن طريق تفتيت الخلايا مثلاً : بواسطة الماء المقطر - وعد مستعمرات الكائنات الدقيقة ، التي يمكن أن تنمو على طبق آجار مغذ مناسب .

٣ - الوظيفة العادية للنشاط الإنزيمي الليسوزومي للخلية اللاقمة ، الذي يمكن تأكيده باختبار اختزال الصبغة dye reduction test وذلك باستخدام صبغة النايتر والأزرق للترازوليوم tetrazolium nitroblue . ويمكن أن يكشف أي عيب في جزء من خلايا المريض ، عن طريق فشل الخلايا البيضاء في إعادة أكسدة reoxidize الصبغة المختزلة عديمة اللون إلى لونها الأزرق . إن نقصا في هذه الوظيفة يعد مميّزا لمرض التورم الحبيبي المزمن chronic granulomatous disease (ص ٤١٢) .

نظام المكمل The complement system

تعكس التغيرات في مستويات مجموعة هذا المعقد في مكونات بروتين المصل

(انظر الفصل الثاني) ما يمكن أن يكون وراءها من عملية مرضية. وتكون غالباً المستويات المرتفعة **raised** للمكونات في حالات المرض الالتهابي الحاد، والمرض المعدى مع مصاحبة ذلك بمستويات مرتفعة من بروتينات الطور الحاد **acute phase proteins** مثل بروتين سي المتفاعل **C reactive protein**.

إن الاختزال **Reduction** في مستويات المكمل يعد دليلاً مفيداً جداً لفهم إمراضية المرض ويقع ذلك في مجموعتين: (١) النقاىص الابتدائية - أي نقاىص مكونات المكمل المقررة وراثياً و (٢) النقاىص الثانوية - مثل نواىص تفاعلات الجسم المضاد/ الأنتيجين المستهلكة للمكمل، أو المرتبطة بالفشل الكلوي، أو مرض الكبد.

وتكون النقاىص المحددة وراثياً حالات نادرة، وأفضل المعروف منها، هو نقص إستريز سي ١ **CI esterase** (انظر ص ٣٥). وقد تم وصف نقاىص نادرة جداً لمكونات أخرى (سي - ٣ وسي - ١ وسي - ٥).

وتوجد النقاىص الثانوية بكثرة غالبية جداً، وتحدث في أحوال كثيرة في المرض الكلوي، الذي يعرف بالالتهاب الكلوي التالي للإصابة السبحية **poststreptococcal nephritis** وفي التهاب الكلى الناتج عن الذئبة الحمراء الجهازية، وفي التهاب المزمن لمرشحات الكلى الناتج عن تكاثر الأغشية **chronic membranoproliferative glomerulonephritis**. وتحدث أيضاً مستويات منخفضة في مرض المصل **serum sickness** (مرض معقد مناعي) وتعفن الدم البكتيري **bacterial septicaemia** والمالاريا وفي مختلف أشكال مرض الكبد.

ويوجد في المعمل نوعان أساسيان للمعايرة (١) الاختبارات الوظيفية لنشاط تحليل الدم لنظام المكمل، و (٢) التقدير المناعي الكيميائي لمستويات مكونات المكمل لدى الفرد.

ويعاير عادة نشاط نظام المكمل المحلل للدم بطريقة وصفت، بواسطة ماير **Mayer**، التي تقيس عدد «وحدات» **units** المكمل لكل مل من المصل. وتعرف وحدة المكمل على أنها الكمية المطلوبة لتحلل ٥٠٪ من معلق قياسي من خلايا الدم الحمراء، للغمم المحسنة مثالياً بالجسم المضاد ضد خلية الغنم. وبالقيااس يعرف الحجم ومكونات

المنظم buffer وحالة التحضين . ويشار إلى الاختبار أحيانا بمعايرة ٥٠٪ من التحلل الدموي للمكمل (سي إتش ٥٠ assay CH 50) .

ويؤدي عادة تقدير مكونات الفرد، حالما يكون ممكنا بواسطة معايير نشاطاتها الوظيفية وبواسطة الطرق المناعية الكيميائية وباستخدام الأمصال المضادة النوعية ضد مكونات الفرد . إن الطريقة المختارة هي الاختبار الكمي للانتشار المناعي القطري radial immunodiffusion (ص ٣٣١) والذي توضع فيه الأمصال المضادة في الأجار، على حين توضع عينات المصل في الآبار . ومتاح الأطباق المعدة تجاريا لمدى واسع من مكونات المكمل .

الكشف عن المعقد المناعي Immune complex detection

تكون المعقدات المناعية الممرضة الخطيرة، تلك التي توجد كأنتيجين زائد في الدم . ولا يوجد دليل مقنع على أنها تؤدي دورا مقنعا في إمراضية التهاب المفاصل الروماتويدي، أو التهاب مصافي الكلى glomerulonephritis أو التهاب الشرايين المتعدد Polyarteritis أو الحمى الروماتيزمية وفي عدد من حالات الإصابة التي نوقشت في الفصل الخامس . إن الكشف عن المعقدات، يعد ذا قيمة في تشخيص التهاب القلب الداخلي endocarditis البكتيري . وفي معظم الحالات، يبدو من المرجح أن تنشيط المكمل يعد مسؤولاً عن التغيرات الالتهابية التي تحدث، مع الجذب الكيميائي للخلايا المتعادلة وإطلاق إنزيمات الأجسام المحللة كعوامل رئيسية مسؤولة (انظر الفصل الثاني ص ٣٠) .

ونحتاج طرق الكشف التالية بصفة عامة إلى إمكانيات معملية متخصصة : The

following detection methods in general require specialized laboratory facilities.

١ - بيان بالمجهر الإلكتروني للمعقدات في الأنسجة، مثل تلك التي توجد في كبد المرضى بإصابات فيروس التهاب الكبدى - ب .

٢ - ترسيب المعقدات على البارد cryoprecipitation وما يعقبه من التعرف إلى أنتيجينات الميكروبية، مثل أنتيجينات التهاب الكبدى - ب .

٣ - الكشف عن مكون المكمل المرتبط (مثل : سي - ١ - كيو Clq) في المعقدات، عادة عقب الترسيب بجليكول عديد الإيثيلين polyethylene glycol. إن أساس المعايرة

هو أن Clq المرتبط طبيعياً يمكن إزالته بواسطة إديتا الصوديوم $Na_2 EDTA$ ، بعدئذ يضاف Clq المشع، وتعبه إضافة جليكول عديد الإيثيلين ليرسب المعقدات - بعدئذ يقاس Clq المتبقي في الرائق، حيث يسمح ذلك بتقدير Ciq المرتبط. وهناك اختبار متاح تجارياً مماثل يتضمن ربط المكثل $conglutinin$ بالمكمل المرتبط.

٤ - اختبارات أحيائية مناعية $immunobiological$ مثل تجمع الصفائح $aggregation$ of platelets وتثبيط السمية الخلوية الوسيطة - بالجسم المضاد - $inhibition$ of antibody-mediated cytotoxicity. ويستخدم الاختبار الأخير على نطاق واسع، حيث يتضمن تثبيط القتل بواسطة الخلايا الليمفاوية المحسنة من بين الخلايا الهدف $target$ cells (مثل خلايا تشانج $chang$ ، وهو خط خلوي من خلايا كبد الإنسان) المغطاة بالجسم المضاد. فإذا أضيفت المعقدات المناعية للخلايا الليمفاوية، فإن مستقبلاتها من القطع المتبلورة Fc receptors تقفل $blocked$ بواسطة الجسم المضاد الموجود في المعقدات، ومن ثم فإن المستقبلات لا تستطيع أن تربط الجسم المضاد بالخلية الهدف.

٥ - تقنية النشف المناعي $Immunoblotting$ technique أو النشف الغربي $Western blotting$ ، وهي طريقة قوية، يمكن بواسطتها فصل الجزيئات الكبيرة $macromolecules$ ، لمادة البروتينات، وذلك بواسطة الفصل الكهربائي بهلام عديد الأكريلاميد $polyacrylamide$ gel electrophoresis ثم تنقل بعد ذلك بالفصل الكهربائي على غشاء من النيتروسيليلوز $nitrocellulose$. ولقد تفوقت هذه الطريقة بدرجة كبيرة على تقنيات الحمل الكهربائي $immuno-electrophoresis$ التقليدية، وتستخدم في كل مجالات البحوث المناعية، وفي علم الأمصال التشخيصية. ومانح تحليل النشف المناعي كاختبار تأكيدى للأجسام المضادة لفيروس الإيدز HIV وقد امتد استخدامه للكشف عن عديد من الكائنات الممرضة بالمستشفى.

٦ - الانسياب المقياسي الخلوي $flow$ cytometry المعتمد على الليزر $laser$ الذي يقيس زاوية الضوء المشتت للأمام $forward$ angle light scatter الذي يكون منسوباً لحجم الخلايا المراد قياسها، والذي تزيد استخدامه في علم المناعة للتعرف إلى العشائر الخلوية (التنوع الظهري $phenotyping$) والفصل (الفرز $sorting$) على أساس أنماط الصبغ بمركبات فلوريسينية.

٧ - سلسلة تفاعل إنزيم البلمرة polymerase chain reaction (PCR) ويستخدم للكشف المباشر عن الأحماض النووية، وهو مفيد بصفة خاصة للكشف عن الفيروسات، التي يصعب التعرف إليها بواسطة الطرق التقليدية. وأقصى متطلباتها هو أن يكون معروفا كجزء من تتابع الحمض النووي المراد الكشف عنه.

وفي الأساس تعد هذه التقنية تقنية في المعمل *in vitro* لتضخيم *amplification* الحمض النووي، والتي تطبق بصفة خاصة على قطعة معينة من ح ن د. ويكون مطلوباً لذلك قطعتان مخلقتان من بضعة نيوكليوتيدات كبادئين *oligonucleotide primers* سوف تهجنان مع أطراف الخيوط المقابلة من التتابع الهدف *target sequence*. وهذه العملية حلقيّة *cyclical*، وتتضمن ثلاث مراحل: (١) إخراج ح ن د الهدف عن طبيعته *denaturation* بواسطة التسخين عند ٩٠ - ٩٥ م، (٢) التبريد إلى ٣٧ - ٥٠ م وهي النقطة التي تزوج *anneal* عندها البادئات بخيوط ح ن د الهدف و، (٣) طبع *copying* ح ن د وامتداد *extension* البادئات بواسطة إنزيم بلمرة *polymerase* (إنزيم تآك المبلر *Taq polymerase*. المستخرج من ثيرماس أكواتيكا *Thermus aquaticus*. وهي بكتيرية محبة للحرارة *thermophilic*). ويمكن لـ ٢٥ إلى ٣٥ دورة أن تؤدي إلى زيادة ملايين المرات *millionfold* لـ ح ن د الهدف.

ويسرد الجدول رقم (١٠، ١). بعض الاختبارات واسعة الاستخدام في المناعة

الإكلينيكية.

جدول رقم (١٠، ١). اختبارات المناعة الإكلينيكية.

التقدير الكمي للجلوبيولينات المناعية	الانتشار المناعي القطري.
Quantitation of immunoglobulins	مقياس العتامة Nephelometry للتقدير
تقويم <i>evaluation</i> وظيفة الجلوبيولين	الكمي للجلوبيولينات المناعية ج، م، أ.
المناعي	معايرة التلزن الدموي المناظر <i>isohemagglutination</i> .
نوع - ١ من فرط الحساسية	التقدير الكمي للجلوبيولين المناعي - هـ

بواسطة معايرة الإنزيم المرتبط والمدمص	
مناخيا ELISA.	
معايرة التحلل الدموي.	نشاط المكمل
الانتشار المناعي القطري.	
تترازوليوم أزرق النيترو Nitrobluetetrazolium.	وظيفة الالتقام الخلوي
الوميض الكيميائي chemoluminescenc.	
معايير الجذب الكيميائي.	
القفل الداخل خلوي الكمي.	
تقدير خلايا - ت الكلية ونحت أقسامها.	وظيفة المناعة الوسيطة بالخلية
استجابات مولد الانقسام المتأخرة.	
mitogen. اختبارات الجلد لفرط الحساسية	
معايير السايوتوكاين، إنترليوكين	إنتاج السايوتوكاين
(IL-1) وإنترليوكين - ٢ (IL-2) وعامل	
تفرح الورم (TNF).	

بعض الاختبارات الأخرى Other Tests

إن عددا من الفحوصات المناعية الإكلينيكية المتنوعة، تكون مطلوبة أحيانا وتشمل فحص مادة قطعة جراحية biopsy لفحص ترسيبات deposits الجسم المضاد، أو المكمل، وذلك بواسطة الوميض المناعي وتقدير الجلوبيولينات الباردة cryoglobulins والمعايرة المناعية الإشعاعية radioimmunoassay وذلك لإثبات وجود أنتيجين الالتهاب الكبدي - ب وكذلك أيضاً توصيف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، بواسطة الفصل الكهربائي المناعي، أو لفحص نخاع العظام بواسطة الوميض المناعي. وفي تشخيص الإصابة الفيروسية، تكون السرعة مهمة. وذلك لتمكن من بدء معايير المكافحة الموضوعية، من قبل الصحة العامة، وكذلك لمزيد من الرعاية للمريض.

وقد نوقشت معايرة إليزا ELISA ومن المرجح أن يكون لها تطبيقات واسعة. وقد تكون معايرة الجلوبيولين المناعي - م - النوعي مفيدة في الحصبة، والغدة النكفية

غير المثلثيتين atypical وفي إصابات معينة بالفيروسات المنقولة بالمفصليات arboviruses .
 يستخدم على نطاق واسع الفحص بالمجهر الإلكتروني لمادة العينة الجراحية biopsy
 كما تستخدم أيضاً تقنية الجسم المضاد الوميض . يستخدم مقياس العتامة بالليزر laser
 nephelometry أي قياس الضوء المبعثر من مصدر ضوئي منقول - لتقدير الأنتيجينات
 وذلك بإضافة كميات ثابتة من جسم مضاد نوعي عالي النقاوة وواضح ضوئياً، مع
 كميات متباينة من الأنتيجين . وبملاحظة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (ص ١٦٧)
 بدرجة كبيرة للكشف عن الأنتيجينات الخلوية والذائبة، وذلك بواسطة معايير
 الإشعاع المناعي، والمعايير المرتبطة بالإلتريم وبالوميض المناعي (الجدول رقم ٢، ١٠) .
 وقد تزايد استخدام تقنية بيوتين - أفيدين biotin - avidin في الكيمياء النسيجية المناعية
 immunohistochemistry . والأفيدين، وهو عبارة عن بروتين سكري من البيومين
 البيض، له ميل عال لثيتامين بيوتين . ويربط البيوتين مع الجسم المضاد تشاركياً
 covalently ، ويبين تفاعل الجسم المضاد مع أنتيجينه باستخدام الأفيدين المرقم
 بالفلوروكروم fluorochrome . ويمكن أن تستخدم الطريقة مثلما هي في اختبارات الجسم
 المضاد الوميض (ص ٤٦٨) .

جدول رقم (٢، ١٠) . الأجسام المضادة وحيدة النسيلة - التطبيقات .

تقدير تحت مجموعة الخلايا الليمفاوية والخلايا البيضاء

الكشف عن أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية HLA

الكشف عن الفيروسات متضمنة التنوع typing

الكشف عن الأنتيجين الميكروبي والطفيلي

المعايرة المناعية الإشعاعية RIA عن الهرمونات عديدة الببتيد

الكيمياء النسيجية المناعية

تنوع سرطانات الخلايا البيضاء leukemias وسرطانات الخلايا الليمفاوية lymphomas

الكشف عن أنتيجينات الورم

وتحتاج أغلب هذه الطرق إلى إمكانيات معملية متخصصة والتي لا تتوفر عادة في معمل علم الأمراض الإكلينيكي الروتيني .

ملخص للتطبيقات المناعية Summary of Clinical Applications

التقدير الكمي لمستويات الجلوبيولين المناعي بالمصل

Quantitation of serum immunoglobulin

١ - المرضى بالإصابة القاسية أو المتكررة، مثل : التهاب الأكتينومايسيتس actinomycosis والالتهاب الداخلي للقلب البكتيري تحت الحاد، التهاب فيروس وحيد النواة المعدي infectious mononucleosis .

٢ - مرض الكبد .

٣ - لرصد monitor العلاج المناعي في المرض باضطرابات التكاثرات المناعي immunoproliferative disorders ، مثل : مرض جاما وحيد النسيلة monoclonal gammopathies من الجلوبيولين المناعي - ج (IgG) أو أ (IgA) أو م (IgM) (الفصل التاسع) .

٤ - تمييز التغيرات المؤقتة، مثل تلك التي تعقب الحروق، وفي النقائص المناعية الابتدائية .

٥ - تقدير الاستجابات المناعية عقب الإصابة الطبيعية، أو التحصين - ومستويات الجلوبيولين المناعي - أ (IgA) لدى المرضى بإصابات السطوح المخاطية، أو مستويات الجلوبيولين المناعي - هـ (IgE) لدى المرضى بالحساسيات allergies .

٦ - مستويات الأجسام المضادة في السائل المخي الشوكي cerebrospinal لدى المرضى بالإصابات، أو في الأمراض نازعة الأغشية العصبية demyelinating .

٧ - للكشف عن السلاسل الثقيلة، أو الخفيفة الحرة للجلوبيولينات المناعية في بول المرضى بسرطان نخاع العظام المتعدد multiple myeloma .

الكشف عن مستويات بروتينات سي المتفاعلة

Detection of levels of C reactive proteins

تستخدم لتتبع التقدم في العلاج من الإصابة .

الكشف عن الأجسام المضادة الذاتية (الفصل التاسع)

Detection of autoantibodies

باستخدام الومض المناعي في قطاعات النسيج - قطاعات الغدة الدرقية للكشف عن الأجسام المضادة ضد الغدة الدرقية ، مجموعات Kits المعاييرة التجارية لعامل الروماتويد في التهاب المفاصل الروماتويدي ، وعامل ضد نووي antinuclear في الذئبة الحمراء الجهازية .

الكشف عن المعقدات المناعية في حالات فرط الحساسية نوع - ٣ (الفصل التاسع)

Detection of immune complexes in type hypersensitivities states

متاح عدة طرق - الترسيب البارد cryoprecipitation بالترسيب بواسطة جليكول عديد الإيثيلين ، والكشف عن المكمل ، عما إذا كان مرتبطا بالمعقدات .
ولسوء الحظ ، فإن النتائج تميل لأن تكون متباينة ومن الصعب تفسيرها . وتكون ذات قيمة في التهاب القلب الداخلي البكتيري .

اختبارات الجلد النوعي - ١ و ٤ من حالات فرط الحساسية (الفصل التاسع)

Skin tests for type I and II hypersensitivity

توجد أشكال مختلفة من اختبار الجلد

١ - الحقن داخل الجلد intradermal injection للأنتيجين المخفف (مولد الحساسية allergen) .

٢ - اختبارات الوخز prick tests ، الذي توضع فيه مادة الاختبار على الجلد ، ثم تصنع وخزات بالإبرة خلال المادة .

٣ - اختبارات اللصق ، الذي توضع فيه المادة في مواد ماصة absorbent ثم توضع

فوق الجلد - وتستخدم خاصة في فرط الحساسية نوع - ٤ من نوع التهاب الجلد التلامسي *contact dermatitis*.

تقدير مكونات المكمل *Estimation of complement components*

كانت أكثر الطرق شيوعاً في الماضي، هي قياس مستويات المكمل الكلية، ولكن يمكن قياس المكونات المفردة براحة أكثر باستخدام أطباق الانتشار المناعي المتاحة تجارياً.

اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية *Tests of lymphocyte function*

١ - اختبار تحول الخلية الليمفاوية *lymphocyte transformation test* (انظر أعلاه) يستخدم في الاختبار المعملية للمناعة الوسيطة بالخلية في الاشتباه بنقص مناعي.

٢ - اختبار تثبيط هجرة اللاقمة الكبيرة (الخلية البيضاء) *Macrophage (leucocyte) migration inhibition test*.

وهو أقل شيوعاً عن اختبار التحول الذي ذكر أعلاه.

اختبارات وظيفة الالتقام الخلوي *Tests of phagocyte function*

يستخدم في حالات الاشتباه في مرض الورم التحبيبي *granulomatous* المزمن لدى المرضى بالإصابات التي لا تشفى *unresolving*.

١ - نشاط الإنزيم الداخل خلوي *Intracellular enzyme activity*

وذلك باستخدام القدرة على اختزال صبغة تترازوليام أزرق النايثرو (NBT) كدليل على نشاط القدرات المبيدة بكتيريا، المعتمدة على الأكسجين *oxygen-dependent bactericidal activities*.

٢ - الالتقام الخلوي *phagocytosis*

بيان القدرة على ابتلاع الدقائق الخاملة (خميرة أو خرز)، خلايا الدم المحسنة، أو البكتيريا لاختبار وظيفة مستقبل القطعة المتبلورة.

٣ - الجذب الكيميائي chemotaxis

بيان القدرة على أن تجذب بمادة جذب كيميائي من خلال مرشح غشائي

. membrane filter

٤ - الوميض الكيميائي Chemiluminescence

بانبعاث الضوء، بواسطة الخلايا اللاقمة كاختبار على قدرتها في أن تنشط .

تشخيص الإصابة Diagnosis of infection

يمكن أن تستخدم العديد من المعايير، التي سبق وصفها أعلاه، للمساعدة في تشخيص الإصابة . ولقد مكنت إتاحة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة من التقدم سريعاً في هذا المجال، كما أنه يمكن استخدامها، على سبيل المثال، في التعرف النوعي إلى الكائنات الدقيقة في المزرعة، أو في الأنسجة أو في السوائل المأخوذة من المرضى المصابين . وتستخدم على نطاق واسع في التشخيص المعملية . اختبارات تثبيت المكمل، واختبارات معادلة الفيروس ومعايير إليزا واختبارات التخثر coagulation ومعايير الإشعاع المناعي والوميض المناعي . ويطبق حالياً تطوير لطرق بسيطة عالية الحساسية في الكشف عن الأحماض النووية، وذلك لتشخيص الإصابة عن طريق استخدام تهجين الحمض النووي، ومن المرجح توفير مساعدة إضافية مهمة للمعايير المناعية المستخدمة في التشخيص المعملية .

مراجع مختارة

Glynn L E, Reading C A 1981 Immunological investigation of connective tissue diseases. Churchill Livingstone, Edinburgh

Hudson L, Hay F C 1989 Practical immunology, 3rd edn. Blackwell, Oxford

Rose N R, Friedman H, Fahey J L (eds) 1986 Manual of clinical laboratory immunology, 3rd edn. American Association of Microbiology, Washington.

Shortman K (ed) 1991 Immunological techniques. Current Opinion in Immunology

Thompson R A (ed) 1981 *Techniques in clinical immunology*, 2nd edn. Blackwell Oxford

Weir D M (ed) 1990 *Immunological techniques*. *Current Opinion in Immunology* 2:877

Weir D M, Herzenberg L A, Blackwell C C (eds) 1993 *Handbook of experimental immunology*, 5th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

ثبت المصطلحات

أولا : عربي-إنجليزي



ABO	أ ب صفر (مجموعات الدم)
2-H	إتش - ٢ (اختصار يعني موقع التوافق النسيجي)
HLA	إتش إل إيه (اختصار يعني أنتيجينات الخلايا البيضاء النسيجية)
HTLV- I	إتش إل إيه في - ١ (فيروس يصيب الخلايا الليمفاوية البشرية)
Epithelial attachment	اتصال الخلايا الطلائية
Lysosomes	أجسام محللة
Erythema nodosum	احمرار عقدي (معقد)
Erythema induratum	احمرار متصلب
Syphilis test	اختبار الزهري
Antinuclear factor test	اختبار العامل الضد نووي
Prusnitz - Kustner test	اختبار برونزيتز - كامستر
Paul-Bunnell test	اختبار بول - بانيل
NBT test	اختبار تترازوليام النايترو الأزرق (اختصار)
Farr test	اختبار فار
Widal test	اختبار فيدال
Coomb's test	اختبار كومبس

Coomb's antigen test	اختبار مضاد الأنتيجين لكومبس
Wassermann test	اختبار وازرمان
Lipoarabinomannan	أرابينومانان الدهني (سكر دهني)
Fluorescent labels	أرقام وميض (علامات)
Primary immune response	استجابة مناعية ابتدائية
Secondary immune response	استجابة مناعية ثانوية
Bacterial flagellac	أسواط بكتيرية
ATP binding cassettes (AB)	أشرطة ارتباط أدينوسين ثلاثي الفوسفات
Infections	إصابات عدوى
bacterial	بكتيرية
acute	حادة
parasitic	طفيلية
fungal	فطرية
viral	فيروسية
chronic	مزمنة
Secondary lymphoid organs	أعضاء ليمفية ثانوية
Capsulae bacterial Phagocytosis	البكتريا المحفظة والالتقام (الابتلاع) الخلوي
Defence mechanisms of bacteria	آليات الدفاع والبكتريا
Evasion mechanisms	آليات المراوغة
Graft rejection mechanisms	آليات رفض زراعة العضو
Antibodies (immunoglobulins)	الأجسام المضادة (جلوبيولينات مناعية)
imprecise joining	الارتباط غير الدقيق
in parasitic infections	في الإصابات الطفيلية
classes	الأقسام
structures	تراكيب
diversity	التباين
class switch	تحويل القسم
antigen interaction	تفاعل الأنتيجين (المستضد)

cross-reactivity	التفاعلية التقاطعية
reactions in diagnosis	التفاعلات في التشخيص
domains	التكوينات الفوقية
paratope	التكوينات الفوقية الشبيهة
copro-antibodies	في الغائط
in transplantation	في زرع الأعضاء
complete	الكامل
Fc portion	جزء القطعة المتبلورة
Framework residue	جزئيات طرفية للإطار
heavy chain genes	جينات السلسلة الثقيلة
light chain genes	جينات السلسلة الخفيفة
Kappa chain genes	جينات سلسلة كابا
Kappa light chains	سلاسل كابا الخفيفة
lambda light chains	سلاسل لامدا الخفيفة
J chain	سلسلة جيه
somatic mutation	طفرة جسمية
opsonins	المحسون (الطاهون)
secreted	المقرزة
membrane bound	مرتبط بالغشاء
variable recombinations	معاودات الارتباط المتباينة
isohaemagglutinins	ملزونات الدقة المناظرة
complementary determining regions (CDR)	مناطق التحديد المكمل (سي دي آر)
N region addition	منطقة إضافة الأمين
hinge region	منطقة المفصلة
monoclonal	وحيدة النسيلة
Influenza	الإنفلونزا
Epidemics and influenza virus	الوبائيات وفيروس الإنفلونزا
ELISA	إليزا (اختصار يعني المعايرة بالإنزيم المرتبط والمدمص مناعياً)

Iatrogenic diseases	أمراض جينية
Gamma interferon	إنترفيرون (متداخل) جاما
Interleukin 1-10	١٠ - ١ إنترلوكين
Myxoedema	انتفاخ الأغشية المخاطية
Antigens	أنتيجينات
ABO	أ ب صفر (مجموعات الدم)
binding antibody	الارتباط بالجسم المضاد
recognition	التعرف
conformational epitopes	التكوينات الفوقية التشكيلية
sequential epitopes	المتابعة التكوينات الفوقية
B - cell epitopes	التكوينات الفوقية لخلية - ب
T - cell epitopes	التكوينات الفوقية لخلية - ت
histocompatibility	التوافق النسيجي
HLA	الخلايا البشرية البيضاء
Thymus	الغدة الزعترية (النيموسية)
Super	المتفوقة
Sequestered	المعزولة والمحجوزة
- by B cells	بواسطة خلايا - ب
Processing of exogenous	تجهيز الأنتيجينات الخارجية
Processing of endogenous	تجهيز الأنتيجينات الداخلية
modulation	تحوير
cross reacting	تقاطعية (نصالية) التفاعل
presentation	تقديم
carcino embryonic	جيني سرطاني
carrier	حامل
role of MHC	دور معقد التوافق النسيجي الأعظم
transplantation	زرع (شتل - نقل) أعضاء
ragweed	عشبة الرجويد

Forsmann	فورسمان
of tumours	للأورام
of leucocytes	للخلايا البيضاء
of platelets	للمصفائح الدموية
of viruses	لفيروسات
heterophile	متباين
independent	مستقلة عن
fate of	مصير
dependent	معتمدة على
MHC - Class I	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم-١
MHC - Class II	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم-٢
Specificity of	نوعية د (تخصيص د)
H - 2	هـ - ٢ (إتش ٢)
haptén	هابتين (محلد أنتيجيني)
Antigenic	أنتيجيني (يه)
shift and viruses	التغير والفيروسات
determinations	المحددات
drift and specificity viruses	الانحراف والفيروسات
Specificity	النوعية
Clonal selection	إنتخاب نسيلي
C3 convertase	إنزيم محول سي-١٣ (جزء من المكمل)
ب	
Basic peptides	ببتيدات قاعدية
Peptidoglycan	ببتيدو جليكان
Perform	بzfورين (مثقب)
Heat shock proteins	بروتينات الصدمة الحرارية
Bacteroides	بكتيرويدات
Bacteria	بكتريا

extracellular immunity	المناعة الخارج خلوية
and defence mechanisms	وآليات الدفاع
dysentery causing	محدثة الدومستاريا (الزحار)
Encapsulated	محفظية
and phagocyte receptor	ومستقبل الالتقام (الابتلاع) الخلوي
Bacterial	بكتيري
adherence	اتصال
flagellae	أسواط
infection	إصابة عدوى
attachment	التصاق
meningitis	التهاب سحائي
infection immune complex	المعقدات المناعية للإصابة
survival mechanisms	آليات البقاء
cell wall	جدار
capsule	محافظ (غلبة)



Synergistic effect of cytokines	تأثير الساييتوكاينات التآزري
Phagocytosis	التقام خلوي (ابتلاع)
Inflammations	التهابات
Nodular vasculitis	التهاب الأوعية العقدي
rheumatoid arthritis	التهاب المفاصل الروماتيدي
Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)	التهاب مخي كلي تصلي تحت حاد : اس إس بي إي
Inhibition of complement activation	تثبيط تنشيط المكمل
Immunosuppression	تثبيط (كبح) الأنتيجين داخلياً
Immunological enhancement	تحسين مناعي
Immunization	تخصين
Tolerance	تحمل
Self tolerance	تحمل الذات

Class switch	تحول القسم
Modulation of antigens	تحويل الأنتيجينات
Conformational epitopes of antigens	تشغيل التكوينات الفوقية للأنتيجينات
Multiple sclerosis	تصلب متعدد
Vaccination	تطعيم (تحصين - تلقيح)
Recognition of antigen by T-cells	تعرف على الأنتيجين بواسطة خلايا - ت
Secondary antigen-antibody reaction	تفاعل الأنتيجين - الجسم المضاد الثانوي
Polymerase chain reaction (PCR)	تفاعل سلسلة إنزيم البلمرة (بي سي آر)
Transfusion reaction	تفاعل نقل الدم
Cross reactivity of antibody	تقاطعية (تصالية) تفاعل الجسم المضاد
Coomb's and Gill classification	تقسيم كومبس وجل
RNA virus replication	تكاثر فيروسات ح ن ر
Cluster of differentiation (CD)	تكتل التمايز (سي دي)
Development	تكشف
immune system	الجهاز المناعي
B-lymphocytes	الخلايا الليمفاوية - ب
T-lymphocytes	الخلايا الليمفاوية - ت
Paratope	تكوين شبه
Sequential epitope	تكوين فوقى متابعي
Domains of antibody	تكوينات أساسية للجسم المضاد
Epitopes	تكوينات فوقية (تكوينات أساسية)
	تلفظ دموي Haemagglutination
inhibition	تثبيط
inhibition tests	اختبار التثبيط
Regulation of complement activity	تنظيم نشاط المكمل
Lambda chain diversity	تنوع سلسلة لامدا
Donar matching	توافق المانح
Toxoids	توكسويدات (سموم بكتيرية)

Toxoplasma gondii

توكسوبلازما جونيداي

Tuberculin

تيوبركيولين

٥

Chematoxin C5a

أه جاذب كيميائي سي

Chematoxis

جذب كيميائي

Endosome

جسم داخلي

Protosome

جسم محتو على إنزيمات محللة للبروتين

Phagosome

جسم ملتقم

agolysosome

جسم ملتقم محلل

Immunoglobulin A (Ig A)

جلوبيولين مناعي - أ

Immunoglobulin G (Ig G)

جلوبيولين مناعي - ج

Immunoglobulin D (Ig D)

جلوبيولين مناعي - د

Immunoglobulin M (Ig M)

جلوبيولين مناعي - م

Immunoglobulin E (Ig E)

جلوبيولين مناعي - هـ

Ir genes

جينات الاستجابة المناعية (اختصارها أي آر)

Adenosine deaminase gene

جينات إنزيم نازع أمين أدينوسين

Oncogenes

جينات سرطانية

Cellular oncogenes

سرطانية خلوية

Heavy chain genes of antibody

جينات السلسلة الثقيلة للجسم المضاد

Light chain genes & antibody

جينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد

٥

Secretory state and secretory

حالة الإفراز والافرازي

Carries

حاملات

Neonatal

حديث الولادة

Allergy

حساسية

Measles

حصبة

Rubella

حصبة ألمانية

Congenital rubella

حصبة ألمانية ولادية

Blood stream protection from viruses

حماية مجرى الدم من الفيروسات

Sedormid purpura

حمرة أرجوانية ناتجة عن دواء سيلدورميد

Arachidonic acid

حمض أراكيدونيك

Teichoic acid

حمض تيكويك

Immunoelectrophoresis

حمل (فصل) كهربى مناعى

ع

hcess

خراج (دمل)

Eosinophil

خلايا إيوسينو فيلية (حامضية)

Plasma cells

خلايا بلازما (منتجة للأجسام المضادة)

Helper T-cells

خلايا ت المساعدة

Granulocytes

خلايا حبيبية

Mast cells

خلايا حلمية

Leucocytes

خلايا الدم البيضاء

Memory cells

خلايا ذاكرة

Killer cells

خلايا قاتلة

Natural Killer Cells (N.K)

خلايا قاتلة طبيعياً (إن كيه)

LAK cells

خلايا قاتلة منشطة بالليمفوكاين (اختصارها = لاك)

Basophil

خلايا قاعدية

Phagocytes

خلايا لاقمة (مبتلعة - أكلة)

Mononuclear phagocytes

خلايا لاقمة وحيدة النواة

Langerhans' cells

خلايا لانجر هانز

Lymphocytes

خلايا ليمفاوية

Neutrophils

خلايا متعادلة

B - Cell

خلية - ب

- in antigen presentation

تقديم الأنتيجين

- epitopes

التكوينات الفوقية

- development

التكثف (التكوين)

- activation

التنشيط

- autocrine

ذاتية التفاعل

- receptor

مستقبل

B-lymphocytes

خلية - ب الليمفاوية

T-cell

خلية - ت

T-lymphocyte

خلية - ت الليمفاوية

د

Elephantiasis

داء الفيل

Blood

دم

groups

مجموعات

MNS

إم إن إس

antigenes distribution

توزيع الأنتيجينات

Duffy

دفي

diego

دييجو

rhesus

ريزاس

Kidd

كيد

Kell

كيل

Lutheran

لوثيران

Lewis

لويس

Universal donors

مانحون عامون

universal recipient

مستقبل عام

systems

نظم

transfusion and susceptibility

نقل الدم والاستعداد للإصابة

Dengue

دنجي (فيروس ومرض)

هـ

Immunological memory

ذاكرة مناعية

ز

Allograft foetus

زراعة الجنين المتباين

Transplantation

زرع (نقل) الأعضاء

Framework residues of antibody
Eosinophilia in parasitic infection

زوائد إطار الجسم المضاد
زيادة الخلايا الإيوسينوفيلية في الإصابة الطفيلية

س

Salmonella typhi
Cytotoxin
Cytokines
Cyclosporin
Pyrexia
Granuloma
Multiple myeloma

سالمونيلا تايفي

سام للخلايا

سايتوكاينات

سايكلوسبورين (مثبط مناعي)

سخونة (حمى)

سرطان حبيبي

سرطان نخاع العظام المتعدد

سلسلة جيه

سلسلة خفيفة

سلسلة غير متباعدة

سم الدفتريا (الحناق)

سم ليمفي

سموم الحساسية

أعراض والتهاب الحويصلات الهوائية

Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)

سمية (قتل) الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد

والوسيلة بالخلية (اختصارها ايه دي سي سي)

س

Paracrine
Virulence
Agressins
Western blot

شبه غدة

شراسة

شرسون (عدوانيون)

شف (نشف) غربي (ويسترن)

ص

Anaphylactic shock
Septic shock
Platelets

صدمة الحساسية

صدمة الكائنات الممرضة

صفائح دموية

ط

Spleen

طحال

Somatic mutation

طفرة جسدية

ط

Prozone phenomenon

ظاهرة منطقة الاستقرار

ع

Compromised host

عائل متسامح

Hereditary ataxia telangiectasia

عدم الاتزان الحركي والتبقع الأحمر الوراثي

Capsular polysaccharides

عديدات السكر للحفظية

Good pastures syndrome

عَرَض (متلازمة) جود باستير

Lazy leucocyte syndrome

عَرَض (متلازمة) الخلية الليمفاوية الكسولة

Reiter's syndrome

عَرَض (متلازمة) ريتر

Lymphnodes

عقد ليمفاوية

Immunosuppressive therapy

علاج بالتثبيط المناعي

Amplification loop of complement

عقدة تضخم المكمل (التمم)

Gene therapy

علاج بالجينات

Non-specific immunotherapy

علاج مناعي غير نوعي

Cancer immunotherapy

علاج مناعي للسرطان

Colony stimulating factor

عوامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)

ع

Thymus

غدة زعترية

Endocrine

غدة صماء

Autocrine

غدة هرمونات ذاتية

Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)

غمد ليمفي حول شرياني (اختصاره بالز)

ف

Hypersensitivity

فرط الحساسية

Delayed hypersensitivity CD4

المتأخرة؛ فرط حساسية خلايا سي دي

Autoimmune haemolytic anaemia	فقر الدم التحللي ذاتي المناعة
Virus	فيروس
Epstein-Barr virus	فيروس إيشتاين-بار
Echovirus	فيروس أكو
Hepatitis B Virus	فيروس التهاب الكبد ب
Measles virus	فيروس الحصبة
Murine leukemia viruses	فيروسات لوكيميا الفئران
Rubella virus	فيروس الحصبة الألمانية
Enveloped RNA viruses	فيروسات حنر المغلفة
Human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)	فيروس خلية-ت البشرية اللوكيمي نوع-١ (إتش تي إل في -١)
Respiratory syncytial virus	فيروس الدمج الخلوي التنفسي
Poliovirus	فيروس شلل الأطفال
Flavivirus	فيروس صفراوي (فلافي)
Togavirus	فيروس عبائي (توجا)
Adenovirus and MHC' expression	فيروس الغدد (أدينو) والتعبير عن معقد التوافق النسيجي الأعظم
Herpes simplex virus	فيروس القوباء البسيط
West Nile virus	فيروس غرب النيل
Coxsackie virus	فيروس كوكساكي
Lymphocytic choriomeningitis virus	الخلايا الليمفاوية والتهاب السحايا
SV-40	فيروس مسبب الفراغات في القروء (إس في -٤٠)
Human immunodeficiency virus (HIV)	فيروس نقص المناعة المكتسبة (إتش آي في)
Newcastle disease virus	فيروس مرض نيوكاسل (فرد الدجاج)
Reoviruses and macrophages	فيروسات ريو واللاقمات الكبيرة
Retroviruses	فيروسات عكسية (رجعية)
Transforming viruses	فيروسات محولة
viral	فيروسي

س

Susceptibility	قابلية للإصابة (للعدوى)
Leucocidins	قاتلات الخلايا البيضاء (ليكوسيديينات)
Oxygen dependent killing	قتل معتمد على الأكسجين
Mouldy hay	قش متعفن
Fc (Crystalline Fragment)	قطعة منبلورة (اختصار)

ك

Latent	كامنة
Commensal organism	كائنات معايشة
Opportunistic pathogens	كائنات ممرضة انتهازية
Intracellular pathogens	كائنات ممرضة داخل خلوية
Toxogenic organisms	كائنات مولدة للتسمم
Corynebacterium diphtheride	كوريني باكتيريوم دفتيري
Cholera	كوليرا

ل

Macrophages	لاقمات (مبتلعات) كبيرة
Resident macrophages	لاقمات كبيرة مستوطنة (مستقرة)
Peyer's patches	لطخ (بُلطش) باير
Vaccine	لقاح (طعم)
Live vaccine	لقاح حي
Leprosy vaccines	لقاحات الجذام
Rubella vaccines	لقاحات الحصبة الألمانية
Yellow fever vaccines	لقاحات الحمى الصفراء
Enteric fever vaccines	لقاحات الحمى المعوية
Autogenous vaccines	لقاحات ذاتية التولد
Plague vaccine	لقاح الطاعون
MMR vaccine	لقاح إم إم آر (للحصبة والغدة النكفية والحصبة الألمانية)
Triple vaccine (see MMR)	لقاح ثلاثي (انظر إم إم آر)

Hairy-cell leukemia	لوكيميا الخلية الشعرية
Listeria monocytogenes	ليستريا مونوسايتوجينز
Cutaneous leishmaniasis	ليشمانيا جلدية (مرض)
Leucotrienes	ليكوترائينات
Lymphokines	ليمفوكاينات



Donor	مانح
B ₂ microglobulin	(الجلوبيولين الدقيق) ٢ مايكروجلوبيولين بيتا -
Mycobacterium leprae	مايكو باكتيريام ليري (المسببة للجذام)
Mycoplasma arthritis	مايكو بلازما أرثريتيس
Mycoplasma produced comitogen (MAM)	مايكوبلازما منتجة لمولد انقسام مشترك (مام)
Mycoplasma mitogen	مايكو بلازما مولدة الانقسام (مام)
Chidiak-Higashi syndrome	متلازمة (عرض) شيدياك هيجاش
Lutheran blood group	مجموعات دم لوثيران
Capsules	محافظ (علب)
Opsonins	محسون
Polyribitol capsule	محفظة عديدة الريبيتول
Leisterolysin	محلل ليستيريا
Geminal centers of lymphnodes	مراكز أمية للخلايا في العقد الليمفاوية
Schistosomiasis	مرض البلهارسيا
Haemolytic disease of newborn	مرض التحلل الدموي في الأطفال حديثي الولادة
Sicke cell disease	مرض الخلية المنجلية
Systemic lupus erythematosus (SLE)	مرض الذئبة الحمراء الجهازية
Farmers lung disease	مرض رئة الفلاح
Immune rheumatoid disease	مرض الروماتويد المناعي
Diabetes mellitus	مرض السكر (البول السكري)
Demyelinating disease viruses	مرض الفيروسات نازعة غشاء الخلايا العصبية
Myasthenia gravis	مرض ضعف العضلات (مناعة ذاتية)

Immune deficiency primary defect	مرض عيوب النقص المناعي الابتدائي
Serum sickness	مرض المصل
Maple bark strippers disease	مرض نازعي قلف الآسر
Chronic granulomatous disease	مرض الورم المحبب المزمن
Leishmaniasis	مرض ليشمانيا
Hashimoto's disease	مرض هاشيموتو
Alternative pathway of complement	مسار بديل للمكمل
Classical pathway of complement	مسار تقليدي للمكمل
Recipient	مستقبل
Poly Ig receptors	مستقبلات متعددة للجلوبيولين المناعي
Acetylcholine receptor	مستقبل أستيل كولين
ITD	مشتق البروتين المنقى (اختصار بي بي دي)
Antiserum	مصل مضاد
Antitoxins	مضادات السموم
Antiglobulin	مضاد الجلوبيولين
- test	اختبار
- serum	مصل
antilymphocyte	- مضاد الخلية الليمفاوية
- antibodies	الأجسام المضادة
- serum and tumours	المصل والأورام
Neutrilization of viruses	معادلة الفيروسات
Variable recombination of antibody	معاودات الارتباط المتغير للجسم المضاد
Radioimmunoassays	معايرات الإشعاع المناعي
Polypeptide hormone assays	معايرات الهرمون عديد الببتيد
Enzyme-linked immuno assay	معايرة مناعية بالإنزيم المرتبط (إلزا)
Adjuvant	معزز (محسن)
Immune complexes	معقدات مناعية
Major histocompatibility complex (MHC)	معقد التوافق النسيجي الأعظم

Impedenes	معوقون
Multidrug resistance of tumours	مقاومة الأورام للعقاقير المتعددة
Resistance of intracellular digestion	مقاومة للهضم الداخلي خلوي
Coplements	مكمل (متمم)
- test	اختبار
- receptor use	استخدام المستقبل
- inhibition	تثبيط
- amplification loop	عقدة (أنشطة) التضخيم
- mediated lysis	التحلل الوسيط بـ
- activation by antibody	التنشيط بالجسم المضاد
- anaphylatoxins	سموم فرط الحساسية
- defects in	العيوب في المكمل
- in sickle cell disease	في مرض الخلية المنجلية
- alternative pathway	المسار البديل
- classical pathway	المسار التقليدي
- functions	الوظائف
- as opsonins	كمحسّنين
- membrane attack complex	معقد هجوم الغشاء
- system tests for	نظام اختبارات لـ
Malaria	ملاريا
Haemagglutinin viral	ملزّن دموي فيروسي
Hypervariable regions of antibody	مناطق عالية التباين للجسم المضاد
Immunity	مناعة
and sequestered antigen	والأنثيجينات المفصولة (المحجوزة)
and rheumatoid arthritis	والتهاب المفاصل الروماتيدي
and heat shock proteins	وبروتينات الصدمة الحرارية
and polyclonal activation	وتنشيط النسائل
Cellular	خلوية (وسيلة بالخلية)

extracellular bacterial	خارج خلوية بالبكتريا
Auto	ذاتية
trigger of	إطلاقها
and immune network	والشبكة المناعية
and genetic factors	والعوامل الوراثية
Acquired immunity	مناعة مكتسبة
Passive acquired immunity	مناعة مكتسبة سلبية
Active acquired immunity	مناعة مكتسبة نشيطة
Mitogen	مولد انقسام
Progenitors	منشئات
Endogenous pyrogen	مولد حرارة داخلي
Immunogen	مولد مناعي
Affinity	ميل
of antibodies	للأجسام المضادة
Maturation	للنضج

ثانياً : إنجليزي - عربي

A

ABO	أ ب صفر (مجموعات الدم)
and disease susceptibility	والاستعداد للإصابة بالمرض
antigens	والأنتيجينات (مولدات الضد - مستضدات)
ADCC	سمية (قتل الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد والوسيلة بالخلية)
and viral immunity	والمناعة الفيروسية
in type 2 hypersensitivity	في فرط الحساسية نوع - ٢ (التحسس الزمرة التالية)
AIDS	الأيذز (اختصار يعني متلازمة نقص المناعة المكتسبة)
clinical features	الملامح الإكلينيكية (السريرية)
therapeutic measures	الوسائل العلاجية
vaccines	اللقاحات (الطعوم)
virus	الفيروس
and adaptation	والتكيف
immunity	المناعة
ATP-binding cassettes (ABC)	أ . ث . فو أشرطة الارتباط (أيه بي سي)
Abscess	خراج
Acetylcholine receptor	مستقبل أسيتيل كولين
Activated macrophage	اللاقمة الكبيرة المنشطة
Active acquired immunity	المناعة المكتسبة النشطة
Acute infections	الإصابات (العدوى) الحادة
Adenosine deaminase gene	جين إنزيم نازع أمين أدينوسين
Adenovirus and MHC expression	الفيروس الغدي (أدنو) والتعبير عن معقد التوافق النسيجي الأعظم
Adherence	الالتصاق
and fimbriae	والأهداب
and pili	والأوبار

bacteria	البكتريا
Adjuvant	المعزّز (المحسن)
Adoptive transfer	النقل بالتبني
Affinity	الميل
maturation	النضج
of antibodies	للأجسام المضادة
Agammaglobulinaemia Swiss-type	نقص جلوبيولينات جاما النوع السويسري
Age and susceptibility	العمر والاستعداد للإصابة
Agglutination	التلزن (التلازن - التجمع - التراص)
tests	الاختبارات
Aggressins	الشرسبون (العدوانيون)
Allelic exclusion	الاستبعاد متعدد البدائل
Allergic alveolitis	التهاب الحويصلات الهوائية التحسسي
Allergy	الحساسية
clinical tests	الاختبارات الإكلينيكية (السريية)
antigens	الأنتيجينات (مولدات الضد - المستضدات)
familial	العائلي
role of IgE	دور الجلوبيولين المناعي - هـ (آي جي إي)
therapy	العلاج
Allograft feets as	كزراعة الجنين المتباين
Allotype of antibody	النوع المتباين من الجسم المضاد
Alpha interferon and tumours	إنترفيرون ألفا والأورام
Alternative pathway of complement	المسار البديل للمكمل (التمم)
Amplification loop of complement	عقد تضخيم المكمل (التمم)
Anaphylactic shock	صدمة الحساسية
Anaphylatoxins	سموم الحساسية
and alveolitis	والتهاب الحويصلات الهوائية
symptoms	الأعراض
Antibodies	الأجسام المضادة

affinity	الميل
affinity maturation	نضج الميل
allotype	النوع المتباين
antigen interaction	تفاعل الأنتيجين (المستضد)
antilymphocyte	مضاد الخلية الليمفاوية
classes	الأقسام
complement activation	تنشيط المكمل
class switch	تحويل القسم
complementary determining regions (CDR)	مناطق التحديد المكمل (سي دي آر)
complete	الكامل
cross-reactivity	التفاعلية التقاطعية (التصالبية)
diversity	التنوع
imprecise joining	الارتباط غير الدقيق
N region addition	منطقة إضافة الأمين
domains	التكوينات الرئيسية
Fc portion	جزء القطعة المتبلورة
fragments	قطع
framework residue	الجزئيات الطرفية للإطار
heavy chain genes	جينات السلسلة الثقيلة
hinge region	منطقة متصلة
hypervariable regions	المناطق شديدة التباين (التغير)
idiotype	النوع الذاتي (الخاص - المميز)
immunity to viruses	المناعة ضد الفيروسات
in parasitic infections	في الإصابات الطفيلية
in transplantation	في زرع الأعضاء
incomplete	غير الكامل
isoantibodies	الأجسام المضادة المناظرة
isohaemagglutinins	ملزونات الدم المناظرة

isotype	النوع المناظر
J. chain	سلسلة جيه
kappa chain genes	جينات سلسلة كابا
kappa light chains	سلاسل كابا الخفيفة
lambda chain genes	جينات سلسلة لامدا
lambda light chains	سلاسل لامدا الخفيفة
levels	مستويات
light chain genes	جينات السلسلة الخفيفة
membrane bound	مرتبط بالغشاء
monoclonal	وحيد النسيلة
neutralization	التعادل
opsoninins	المحسون (الطاهون - الأجسام المضادة المغلفة)
paratope	التكوين الفوقي الشبيه
reactions in diagnosis	التفاعلات في التشخيص
secreted	المفرزة
somatic mutation	طفرة جسدية
structures	تراكييب
synthesis	تخليق أو تكوين
variability	التباين
variable recombinations	معاودات الارتباط المتباينة
Antigen	الأنتيجين (المستضد - مولد الضد)
ABO	أ ب صفر (مجموعات دم الإنسان)
B-cell epitope	التكوين الفوقي لخلية - ب
binding by antibody	الارتباط بواسطة الجسم المضاد
carcinoembryonic	جيني سرطاني
carrier	حامل
conformational epitopes	التكوينات الفوقية التشكيلية
cross reacting	تقاطعية التفاعل (تصالبية)

epitopes	تكوينات فوقية (أساسية)
fate of	مصير
Forssman	فورسمان
H - 2	إتش - ٢ (هـ - ٢)
haptin	هابتين (محدد أنتيجيني - محدد مستضدي - أنتيجين غير تام)
heterophile	متباين
histocompatibility	التوافق النسيجي
HLA	أنتيجين الخلايا البيضاء البشرية
Ia	آي آيه (منطقة جينات - التوافق النسيجي الأعظم)
modulation	تحويل
of leucocytes	للخلايا البيضاء
of microorganisms	للكائنات الدقيقة
of platelets	للمصفائح الدموية
of tumours	للأورام
presentation	تقديم
by B-cells	بواسطة (خلايا - ب)
MIK ⁺ class I	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم - ١
MHC class II	معقد التوافق النسيجي الأعظم قسم - ٢
of viruses	للفيروسات
processing -	تجهيز - إعداد - تصنيع
endogenous antigen	الأنتيجين الداخلي المنشأ
exogenous antigen	الأنتيجين الخارجي المنشأ
ragweed† -	عشبة الجويد
recognition -	التعرف
by B-cell	بواسطة خلية - ب
by T-cell	بواسطة خلية - ت
role of MHC	دور معقد التوافق النسيجي الأعظم
sequential epitopes -	التكوينات الفوقية المتتابعة

sequestered -	المعزولة أو المحجوزة
specificity of-	نوعية لـ (تخصصية لـ)
superantigens -	الأنتيجينات المتفوقة
T-cell epitopes	التكوينات الفوقية لخلية - ت
thymus -	الغدة الزعترية (التيموسية)
dependent-	معتمدة على
independent-	مستقلة عن
toxoids	السموم البكتيرية (توكسيدات)
transplantation	زرع أعضاء (شتل - نقل الزرع)
Antigenic	أنتيجيني
determinants-	محددات
drift and viruses-	الانحراف والفيروسات
shift and viruses-	التغير والفيروسات
specificity-	النوعية
Antiglobulin	مضاد الجلوبيولين
serum-	مصل
test-	اختبار
Antilymphocyte	مضاد الخلية الليمفاوية
antibodies-	الأجسام المضادة
serum and tumours-	المصل والأورام
Antinuclear factor test	اختبار العامل ضد نووي
Antiserum	مصل مضاد
Antitoxins	مضادات السموم
Arachidonic acid	حمض أراكيلونيك
Arthritis	التهاب المفاصل
experimental	التجريبي
rheumatoid	الروماتويدي
Autocrine	غدة هرمونات ذاتية
Autogenous vaccines	لقاحات ذاتية التولد

Autoimmune haemolytic anaemia

فقر الدم التحللي الذاتي المناعة

Autoimmunity

المناعة الذاتية

and immune network-

والشبكة المناعية

genetic factors-

العوامل الوراثية

heat shock proteins-

بروتينات الصدمة الحرارية

polyclonal activation-

التنشيط عديد النسائل

rheumatoid arthritis-

التهاب المفاصل الروماتويدي

sequestered antigens

الأنتيجينات المفصولة (المحجوزة)

triggers in-

إطلاقها في

B

B-cell

خلية - ب

activation-

تنشيط

antigen recognition-

التعرف إلى الأنتيجين

autoreactive-

ذاتية التفاعل

development-

التكشف (تكوين)

epitopes-

التكوينات الفوقية

in antigen presentation-

في تقديم الأنتيجين

interleukins role of-

دور الإنترليوكينات في

receptor-

مستقبل

B-lymphocyte(see B-cell)

الخلية الليمفاوية - ب (انظر خلية - ب)

microglobulin β_2

مايكروجلوبيولين - بيتا

Bacteria

البكتيريا

and defence mechanisms-

وآليات الدفاع

and phagocyte receptor-

ومستقبل الالتقام الخلوي (الابتلاع)

dysentery causing

إحداث الدوسنتاريا (الزحار)

extracellular immunity to-

المناعة الخارج خلوية ضد

Bacterial

البكتيري

adherence-

الالتصاق

attachment-	الاتصال
capsules-	المحافظ (العلب)
cell wall-	الجدار الخلوي
flagellae-	الأسواط
infection-	الإصابة
infections immune complexes-	المعقدات المناعية للإصابات
meningitis-	الالتهاب السحائي
survival mechanisms-	آليات البقاء
Bacteroids	البكتيرويدات
Basic polypeptides	الببتيدات القاعدية
Basophils	الخلايا القاعدية (البيضاء)
Bird fancier's lung disease	مرض الرئة لهواة تربية الطيور
Blood groups	مجموعات الدم
and susceptibility-	والاستعداد للإصابة
antigens distribution-	توزيع الأنتيجينات
Diego-	دييجو
Duffy-	دفي
Kell-	كيل
Kidd-	كد
Lewis-	لويس
Lutheran-	لوثيران
MNS-	إم إن إس
rhesus-	ريزاس
systems-	نظم
transfusion-	نقل الدم
universal donors-	مانحون عامون
universal recipient-	مستقبل عام
Blood stream protection from viruses	حماية مجري الدم من الفيروسات
Bone marrow	نخاع العظام

Bruton immunodeficiency

النقص المناعي براتون

Burkitt's lymphoma

السرطان الليمفاوي بيركيت

convertase C₃

إنزيم محول سي^٣ (جزء من المكمل)



Cancer immunotherapy

العلاج المناعي للسرطان

Capsular polysaccharides

عديدات التسكر المحفظية

Capsulate bacteria and phagocytosis

البكتريا المحفظية والالتقام الخلوي (الابتلاع)

Capsules

المحافظ

and virulence

والشراسة (الضراوة)

bacteria

البكتيرية

Carcinoembryonic antigen

الأنتيجين السرطاني الجنيني

Carrier effect

تأثير الحامل

Carriers

الحاملات

CD3

سي دي - ٣

CD4

سي دي - ٤

CD8

سي دي - ٨

Cell mediated

الوسيلة بالخلية

cytotoxicity

السمية الخلوية (القتل الخلوي)

immunity

المناعة

and macrophages

واللاقمات الكبيرة (البلاعم الكبيرة)

parasites

الطفيليات

tests for

اختبارات لـ

Cellular oncogenes

الجينات المولدة للسرطان الخلوي

Cerebral malaria and TNF

الملاريا المخية - عامل تقرح الورم (تقرح - نخر)

Chagas' disease vaccines

لقاحات مرض تشاجاس

Chediak-Higashi syndrome

متلازمة (عرض) شيدياك وهيغاشي

Chemotaxin

الجاذب الكيميائي

Chemotaxis

الجذب الكيميائي

Cholera

الكوليرا

toxin

سم

vaccines	لقاحات
Chronic granulomatous disease	مرض الورم المحبب المزمن
infections	الإصابات
Class switch	تحول القسم (الأجسام المضادة)
Classical pathway of complement	المسار التقليدي للمكمل
Clonal selection theory	نظرية الانتخاب النسيلى
Cluster of differentiation (CD)	تكتل التمايز (سي دي) = أنتيجينات على سطح الخلايا
Colony stimulating factors (CSF)	عوامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)
Commensal organisms	الكائنات المعاشية
Complement	المكمل (المتمم)
- activation by antibody	التنشيط بالجسم المضاد
- alternative pathway	المسار البديل
- amplification loop	عقدة التضخيم (أنشطة)
- anaphylatoxins	سموم فرط الحساسية
- as opsonin	كمحسنين
- classical pathway	المسار التقليدي
- defects in	العيوب في
- fixation test	اختبار التثبيت
- functions	الوظائف
- in sickle cell disease	في مرض الخلية المنجلية
- inhibition	التثبيط
- mediated lysis	وسيط التحلل
- membrane attack complex	معقد هجوم الغشاء
- receptor use	استخدام المستقبل
- receptors	المستقبلات
system tests for	نظام اختبارات لـ
Complementarity determining regions	تكميلية المناطق المحددة
of antibody	للجسم المضاد
Complete antibody	الجسم المضاد الكامل

Compromised host	عائل متسامح (متساهل)
Conformational epitopes of antigen†	تشكيل التكوينات الفوقية للأنتيجين
Congenital rubella	الحصبة الألمانية الخلقية
Coombs*	كومبس
- and Gell classification	وتقسيم جل
- antiglobulin test	الاختبار المضاد للجلوبيولين
- test,	اختبار
Copro-antibodies	أجسام مضادة - الغائط
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ,	كوريني باكتيريام دفتيري (الاسم العلمي لبكتريا الدفتريا)
Coxsackie virus	فيروس كوكساعي - نسبة لمدينة كوكساعي بنيويورك
Cross-reacting antigens	أنتيجينات متقاطعة التفاعل (يوجد بينها قرابة)
Cross-reactivity of antibody	تقاطعية (تصالبية) تفاعل الجسم المضاد (توجد قرابة)
CSF	اختصار يعني عامل استحثاث المستعمرة (سي إس إف)
see clonony stimulating factors	انظر عوامل استحثاث المزعة
Cutaneous leishmaniasis,	مرض ليشمانيا الجلد
Cyclosporin	سيكلوسبورين - مثبط مناعي
Cytokine network	نظام شبكة السايوكاين
Cytokines,	السايوكاينات
- and viral replication	تكاثر الفيروس
list of-	بيان بها
- synergistic effects	التأثيرات المتآزرة
Cytotoxic,	سمية خلوية (قاتل للخلايا)
- drugs	عقاقير
- T-cell,	خلية - ت
- tests,	اختبارات

D

Defective innate immunity	المناعة الطبيعية (الأصلية) الناقصة
Defence mechanisms and bacteria.	آليات الدفاع والبكتيريا

Delayed	متأخرة
- hypersensitivity CD4 cells	فرط حساسية خلايا سي دي - ٤
- type hypersensitivity	نوع فرط الحساسية
Demyelinating disease viruses in	مرض الفيروسات نازعة غشاء الخلايا العصبية في
Dengue	الدنجي (فيروس ومرض)
- haemorrhagic fever,	حمى النزف الدموي
- virus	فيروس
Development	تكشف (تكوين)
B-lymphocytes, -	الخلايا الليمفاوية - ب
immune system -	الجهاز المناعي
T-lymphocytes†-	الخلايا الليمفاوية - ت
Diabetes mellitus,	مرض السكر (البول السكري . السكري)
Diego blood groups	مجموعات الدم ديجو
Diphtheria toxin,	سم الدفتيريا (الحناق)
Disease susceptibility and ABO	الاستعداد للمرض ومجموعات الدم أ ب صفر
Diseases iatrogenic	الأمراض الطبية (ناجمة عن أخطاء طبية أو علاجية)
DNA ases,	الإنزيمات المحللة لـ ح ن د
Domains of antibody	التكوينات الأساسية للجسم المضاد
Donor matching	توافق المانح
Duffy blood groups	مجموعات الدم دوفي (مجموعات دم صغيرة)
Dysentery causing bacteria,	البكتيريا المسببة للدوسنتاريا (الزحار)

E

Echovirus	فيروس إكو (اختصار) = إكو
Ehrlich	إيرليش
Elephantiasis	داء الفيل
ELISA	إليزا (اختصار)
Encapsulated bacteria	البكتيريا المحفظة
Endocrine	الغدة الصماء

Endogenous

- antigen processing

- pyrogen

Endosome,

Enteric fever vaccines for,

Enveloped RNA viruses,

Enzyme linked immunoassay

Eosinophilia in parasitic infection

Eosinophils

Epidemics and influenza virus

Epithelial attachment,

Epitopes,

Epstein-Barr virus

Erythema

- induratum

- nodosum

Evasion mechanisms,

Exogenous antigen processing

Extracellular bacteria immunity to

داخلي

تجهيز الأنتيجين

مولد الحرارة

جسم داخلي

لقاحات الحمى المعوية لـ

فيروسات حن و المغلفة

المعايرة المناعية بالإنزيم المرتبط (إيزا)

زيادة الخلايا الإيوسينوفيلية في الإصابة الطفيلية

الخلايا الإيوسينوفيلية (الحامضية)

الوبائيات وفيروس الإنفلونزا

اتصال الخلايا الطلائية

التكوينات الفوقية (الأساسية)

فيروس إبشتاين - بار

الاحمرار

المتصلبة (المتحجرة)

المتعقدة

آليات المرواغة

تجهيز الأنتيجين خارجيا

المناعة الخارج خلوية للبكتيريا لـ

F

Farmers' lung disease,

Farr test

Fc

- portion of antibody

- receptors

- on mast cell

Fetal antigens maternal response to

Fetus as an allograft

مرض رئة الفلاح

اختبار فار

اختصار يعني القطعة المتبلورة

جزء من الجسم المضاد

مستقبلات

على الخلية الحلمية

الاستجابة الأموية للأنتيجينات - الجنينية

الجنين كزراعة عضو متبانية

Filariasis,	مرض فيلاريا
Flagellae bacterial	الأسواط البكتيرية
Flavovirus	فيروس صفراوي (فلأفي)
Flow cytometry	قياس الانسياب الخلوي
Fluorescent direct and indirect,	الوميض المباشر وغير المباشر
Fluorescent labels,	أرقام (علامات) وميضة
Forssman antigen	أنتيجين فورسمان
Framework residues of antibody	زوائد إطار الجسم المضاد
Fungal infections	الإصابات الفطرية

G

Gamma interferon	إنترفيرون (متداخل) جاما
Gene therapy	العلاج بالجينات
Generation of immune response	توليد استجابة مناعية
Genetic markers on antibodies,	علامات وراثية على الأجسام المضادة
Germinal centres of lymph nodes	المراكز الأمية للخلايا في العقد الليمفاوية
Goodpasture's syndrome	عرض جود باستير
Graft	زراعة (عضو أو نسيج)
rejection mechanisms	آليات الرفض
versus-host disease	المرض ضد العائل
Granulocytes	الخلايا الحبيبية
Granuloma	السرطان الحبيبي
Graves' disease	مرض جريفز

H

H-2	اتش-٢ (اختصار يعني موقع التوافق النسيجي -٢)
- antigens	أنتيجينات موقع التوافق النسيجي -٢
- locus in transplantation	موقع التوافق النسيجي -٢ في زرع الأعضاء
HIV	اتش آي في (اختصار لفيروس الأيدز)

- immunity to	المناعة ضد الأيدز
HLA	إتش إل آيه (اختصار يعني الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ)
- antigens	أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية
- focus in transplantation	موقع أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية في زرع الأعضاء
HTLV-1	إتش تي إل في ١ (فيروس يصيب الخلايا الليمفاوية - ت البشرية من عائلة الأيدز)
Haemagglutination	التلزن الدموي
- inhibition (HI)	تثبيط
- inhibition tests	اختبارات تثبيط
Haemagglutinin viral,	الملزن الفيروسي
Haemolytic disease of newborn	مرض التحلل الدموي لدى الأطفال حديثي الولادة
<i>Haemophilus influenzae polyribitol</i>	
capsule	هيموفيلاس إنفلونزي: المحفظة عديدة الريبتول
Hairy-cell leukemia	لوكميا الخلية الشعرية
Hapten/carrier effect	هابتين/ تأثير الحامل
Hashimoto's disease,	مرض هاشيموتو
Heat shock proteins	بروتينات الصدمة الحرارية
Heavy chain genes of antibody	جينات السلسلة الثقيلة للجسم المضاد
Helminthes immunity to	المناعة ضد الديدان
Helminthes	الديدان
Helminthes and IgE,	الديدان والجلوبيولين المناعي - هـ
Helper T-cell subsets	نحت مجموعات خلية - ت
Helper T-cells	خلايا - ت
- lymphokine production	إنتاج الليمفوكاين
Hepatitis B virus	فيروس الالتهاب الكبدي - ب
- immune complexes	المعقدات المناعية
immunity to	المناعة ضد فيروس الالتهاب الكبدي - ب
Hereditary ataxia telangiectasia	عدم الاتزان الحركي والتبقع الأحمر الوراثي
Herpes simplex virus,	فيروس القوباء البسيط

Heterophile antigen	الأنتيجينات المختلفة (المتباينة)
High	عال
- endothelial venules	وريدات داخل طلائية
- wall endothelium,	جدار الداخلى طلائية
Hinge region of antibody	منطقة المفصلة بالجسم المضاد
Histamine	هستامين
Histocompatibility - 2 antigens	أنتيجينات التوافق النسيجي - ٢
Homing receptors of lymphocytes	مستقبلات موجهة على الخلايا الليمفاوية
Host-parasite relation	علاقة المائل بالطفيل
Human immunodeficiency virus	فيروس نقص المناعة المكتسبة
see HIV	انظر إتش إي في
Human	بشري
(HLA) antigens)- leucocyte group A	أنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية مجموعة أ
- parasites	طفيليات الإنسان
- T-cell leukemic virus type ١	فيروس خلية - ت البشرية اللوكيمي نوع - ١
See HTLV-١	انظر إتش تي إل في - أ
Humoral immunity	المناعة السائلة
Hybridoma,	الهمجن السرطانية
Hypersensitivity	فرط الحساسية
- delayed type	النوع المتأخر
- metals in	المعادن في
- patch tests	اختبار الدفعة
- prick test	اختبار الوخز
- permulin in	البرميولين في
- roles of chemicals	دور الكيماويات
- tests for	اختبارات لـ
- to penicillin	للبنسلين
- type I,	نوع - ١
- type II,	نوع - ٢

- type III,

نوع - ٣

- type IV,

نوع - ٤

Hypervariable regions of antibody

المناطق عالية التباين في الجسم المضاد

Hypogammaglobulinaemia,

نقص جلوبولينات جاما في الدم



Ia antigens (antigen associated)

الأنتيجينات المرتبطة بالمناعة

Iatrogenic diseases,

أمراض طبية (ناشئة عن خطأ طبي)

Idiotopes of antibody

التكوين الفوقي المميز للجسم المضاد

Idiotype

النوع المميز (الخاص)

- network

شبكة

- of antibody

للجسم المضاد

IgA,

اختصار الجلوبولين المناعي - أ

and poliovirus

وقيروس شلل الأطفال

in mucous secretions

في الإفرازات المخاطية

J chain

سلسلة جيه

protease

إنزيم محلل البروتين

secretory

إفرازي

component

مكون

IgD

اختصار الجلوبولين المناعي - د

IgE

اختصار الجلوبولين المناعي - هـ

- and helminth infection

وإصابة الديدان

- and protection

والحماية

- role of allergy,

الدور في الحساسية

IgG

الجلوبولين المناعي - جـ

- subclasses,

تحت الأقسام

IgM

الجلوبولين المناعي - م

Immune

مناعي

- complex disease

مرض المعقد المناعي

- complexes	معقدات
- detection of	الكشف عن
- in bacterial infection	في الإصابة البكتيرية
- in hypersensitivity	في فرط الحساسية
- in viral infection,	في الإصابة الفيروسية
- rheumatoid disease	مرض الروماتويد المناعي
- deficiency primary defects,	عيوب النقص المناعي الابتدائية
- deficiency tests for	اختبارات النقص المناعي لـ
- network in autoimmunity	الشبكة المناعية في المناعة الذاتية
- response	الاستجابة المناعية
- control of,	التحكم في
- by T-cells,	الاستجابة المناعية بواسطة خلية - ت
- by antibody	الاستجابة المناعية بواسطة الجسم المضاد
- by antigen	الاستجابة المناعية بواسطة الأنتيجين
- by complexes	الاستجابة المناعية بواسطة المعقدات
- by idiotype	الاستجابة المناعية بالنوع المتميز
generation of†-	تولد الاستجابة المناعية
genes -	جينات الاستجابة المناعية
primary†-	الاستجابة المناعية الابتدائية
- system development of	تكشف الجهاز المناعي لـ
Immunity	المناعة
- acquired	المكتسبة
- active acquired	المكتسبة النشطة
- humoral	السائلة
- in infection	في الإصابة
- passive acquired	المكتسبة السالبة
- to helminthes	ضد الديدان
- to hepatitis B virus	ضد فيروس التهاب الكبد
- to measles	ضد الحصبة

- to parasites	ضد الطفيليات
- to protozoa,	ضد الأوليات
- to tumours	ضد الأورام
- to viruses	ضد الفيروسات
Immunization	التحصين
- of travellers	للمسافرين
passive -	السالب
rubella -	ضد الحصبة
Immunodeficiency	النقص المناعي
Burton type	نوع بارتون
clinical aspects	الملامح الإكلينيكية
secondary defects	العيوب الثانوية
Immunodiffusion single radial	الانتشار المناعي الأحادي القطري
Immunoelectrophoresis	الحمل الكهربائي المناعي (التفريد ، الفصل)
Immunofluorescence	الوميض المناعي
Immunogens	مولدات المناعة
Immunoglobulins	الجلوبيولينات المناعية
A	أ
D	د
domains	التراكيب الأساسية
E	هـ
G	ج
gene superfamily	العائلة العليا لجين
M.	م
see also Ig and antibody	انظر أيضا الجلوبيولين المناعي والجسم المضاد
Immunohaematology,	علم الدم المناعي
Immunological	مناعي
- enhancement	التحسين (التقوية - التعزيز)
- memory	الذاكرة

Immunopathology	علم الأمراض المناعية
- parasites	الطفيليات
Immunosuppression	التثبيط (الكبح - الإحباط) المناعي
- and parasites	والطفيليات
Immunosuppressive therapy	العلاج بالتثبيط المناعي
Immunotherapy non-specific	العلاج المناعي غير النوعي
Impedins	المعوقينات
Imprecise joining in antibody diversity	الوصل غير الدقيق في تنوع الجسم المضاد
Incomplete antibody	الجسم المضاد غير الكامل
Incubation period and viruses	فترة الحضانة والفيروسات
Indigenous flora	الفلورا الداخلية المنشأ
Infection	الإصابة
- and inflammation	والالتهابات
- and secretor state	وحالة الإفراز
- immunity in	المناعة في الإصابة
- transmission by transfusion	نقل الإصابة بواسطة نقل (حقن) السوائل
Infections	الإصابات
- acute	الحادة
- bacterial	البكتيرية
- chronic	المزمنة
- fungal	الفطرية
- parasitic	الطفيلية
- viral	الفيروسية
Inflammation,	الالتهابات
and infection	والإصابة (العدوى)
and neutrophils	والخلايا المتعادلة
Influenza	الإنفلونزا
vaccines	لقاحات
viruses epidemics,	وبائيات الفيروسات

Inhaled organic material	المادة العضوية المستنشقة
Inhibition of complement activation	تنشيط تنشيط المكمل
Innate immunity	المناعة الطبيعية (الفطرية)
- acute phase protein	بروتين الطور الحاد
- basic polypeptides	عديدات الببتيد القاعدية
- commensals	المعايشة (الكائنات المعايشة)
- complement	المكمل (التمم)
- defects	عيوب (نقائص)
- interferons,	الإنترفيرونات (المتداخلات)
- lysozymes,	الإنزيمات المحللة
- mechanical barriers	الحواجز الميكانيكية
- normal flora	الفلورا العادية
- surface secretions	إفرازات السطح
- to parasites	ضد الطفيليات
Interferon gamma	إنترفيرون جاما
Interferons	الإنترفيرونات (المتداخلات - الممانعات)
Interleukin -1 as endogenous pyrogen	إنترلوكين -١ كمولد داخلي للسخونة
Interleukin 1- to 10	إنترلوكين ١ الي ١٠
Interleukin -2	إنترلوكين -٢
Interleukin - 4	إنترلوكين - ٤
Interleukin - 5,	إنترلوكين - ٥
Interleukin - 6,	إنترلوكين - ٦
Intracellular	داخلي خلوي
- digestion resistance to	المقاومة للهضم الداخل خلوي
- enzymes of phagocytes	الإنزيمات الداخل خلوية للالتقام الخلوي
- pathogens	الكائنات الممرضة الداخل خلوية
Invariant chain	سلسلة غير متباينة
Ir genes	جينات الاستجابة المناعية (اختصارها آي . آر)
Isoantibodies	الأجسام المضادة المناظرة

Isohaemagglutinins

المزونات الدموية المناظر

Isotype of antibody

النوع المناظر من الجسم المضاد

J

J chain of IgA,

سلسلة جيه للجلوبيولين المناعي - أ

K

Kell blood groups

مجموعات دم كيل

Kidd blood groups,

مجموعات دم كيد

Killer cells,

خلايا قاتلة

LAK cells,

الخلايا القاتلة المنشطة بالليمفوكاين (لاك اختصار)

L

Lambda chain diversity

تنوع سلسلة لامدا

Landsteiner

لاند شتاينر

Langerhans' cells

خلايا لانجرهانز

Large granular lymphocytes

الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحبة

Latent

كامنة

- infection

إصابة

- virus infection

إصابة (فيروسية)

Lazy leucocyte syndrome

(عرض) الخلية الليمفاوية الكسولة

Leishmanias

أمراض ليشمانياس

Leprosy vaccines

لقاحات الجذام

Leucocidins

قاتلات الخلايا البيضاء (ليكوسيدينات)

Leucocyte

خلية دم بيضاء

- antigens

أنتيجينات (مستضدات - مولدات الضد - أجسام غريبة)

- grouping

تجميع

- groups

مجموعات

Leukotrienes

ليكوترائينات

Lewis blood groups	مجموعات دم لويس
Light chain	سلسلة خفيفة
- genes of antibody	جينات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد
- isotype exclusion	استبعاد النوع المناظر من السلسلة الخفيفة
- of antibody	السلسلة الخفيفة للجسم المضاد
Lipoarabinomannan,	أرابينومانان الدهني (سكر دهني)
Lipopolysaccharide	عديد التسكر الدهني
Listeria monocytogenes,	ليستيريا مونوسايتوجينيز
Listerolysin	محلل لستيريا
Live vaccines,	لقاحات حية
Lutheran blood groups,	مجموعات دم لوثيران
Lymph nodes,	العقد الليمفاوية
- germinal centers	المراكز الأمية
- high wall endothelium	الجدار العالي للخلايا البطانية الداخلية للعقد الليمفاوية
Lymphocyte	خلية ليمفاوية
- activation	تنشيط
- CD3,	سي دي - ٣
- CD4,	سي دي - ٤
- CD8,	سي دي - ٨
- depression and viruses	تثبيط الخلية الليمفاوية بالفيروسات
- factors in transplants	عوامل الخلية الليمفاوية في زراعة الأعضاء
- function tests	اختبارات وظيفة الخلية الليمفاوية
- homing receptors	مستقبلات التمكن
- mitogens	مولدات الانقسام
- recirculation	دوران
- trafficking	مرور
- transformation test	اختبار تحول
Lymphocytes	خلايا ليمفاوية
- large granular	الخلايا الليمفاوية الكبيرة المحببة

Lymphocytic choriomeningitis virus

فيروس الخلايا الليمفاوية المسبب لالتهاب
الأغشية السحائية

Lymphoid

الليمفاوية

- cells

الخلايا

- organs

الأعضاء

primary

الابتدائية

secondary

الثانوية

spleen

الطحال

thymus

الغدة الزعترية (التيموسية)

- progenitors

منشآت

- system

جهاز

- tissue

نسيج

bone marrow

نخاع العظام

lymph nodes

العقد الليمفاوية

mucosal-associated

المرتبط بالأغشية المخاطية

Lymphokine activated

المنشطة بالليمفوكاين

killer cells (see LAK cells)

الخلايا القاتلة (انظر خلايا «لاك»)

Lymphokines,

الليمفوكاينات

and delayed hypersensitivity

وفراط الحساسية المتأخرة

and macrophage activation

وتنشيط الالاقمة الكبيرة

Lymphotoxin

السم الليمفي

Lysosomes

الأجسام المحللة

Lysozyme

الإنزيم المحلل

M

MALT (mucus-associated lymphoid tissue)

النسيج الليمفي المرتبط بالخلايا المخاطية

MAM (mycoplasmas produced comitogen)

المايكوبلازما المنتجة لمولد الانقسام

MHC, (major histocompatibility complex)

معقد التوافق النسيجي الأعظم

- and infection	والإصابة
- antigen expression	التعبير الأنتيجيني
- and viral infection	والإصابة الفيروسية
- antigens,	الأنتيجينات (مستضدات - مولدات الفصد - أجسام غريبة)
- class - I	قسم - ١
- antigen presentation	تقديم الأنتيجين
- genes	الجينات
- class II molecules	
antigen presentation expression of genes	
- invariant chain	السلسلة غير المتباينة
- molecules	الجزئيات
- class III molecules	
- codominance,	السيادة المشتركة
- function	وظيفة
- gene organization	تنظيم الجين
- molecules	جزئيات
- polymorphism	التعدد
	الشكلي
- T-lymphocyte selection	انتخاب الخلية الليمفاوية - ت
- tissue typing	توزيع نسيج
unrestricted cytotoxic cells	خلايا سامة - الخلايا غير المحددة
MMR vaccine	لقاح الحصبة والغدة والنكفية والحصبة الألمانية (اختصار)
MNS blood groups	مجموعات الدم ام إن إس
Macrophage	لاقمة كبيرة
- activation	تنشيط
- non-specific	غير نوعية
Macrophage activators.	منشطات اللاقمة الكبيرة
Macrophages.	اللاقمات الكبيرة

- activated	المنشطة
- cell-mediated immunity	المناعة الوسيطة بالخلية
- effect of interferon	تأثير الإنترفيرون
resident	مستوطن (ساكن)
Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الأعظم
(See MHC)	(انظر إم إتش سي مختصر)
Malaria	الملاريا
parasites	طفيليات
Malignant disease	مرض خبيث (سرطاني)
Maltworkers' lung disease	مرض رئة عمال منقوع الشعير
Maple bark strippers disease	مرض نازعي قلف الأسر
Mast cell preformed mediators	وسائط الخلية الحلمية سابقة التكوين
Mast cells	الخلايا الحلمية
- Fc receptors	مستقبلات القطعة المتبلورة
Maternal response to fetal antigens	استجابة الأم لانتيجينات الجنين
Measles	الحصبة
- immunity	المناعة
- susceptibility	الاستعداد للإصابة
Mechanical barriers to infection	الحواجز الميكانيكية للإصابة
Membrane	غشاء
- attack complex of complement	مهاجمة معقد المكمل للغشاء
- cofactor protein	بروتين العامل المشترك
Memory	ذاكرة
- cells	خلايا
- immunological	مناعية
Meningitis vaccines	لقاحات الالتهاب السحائي
Metals in hypersensitivity	المعادن في فرط الحساسية

Microbial pathogens	كائنات ممرضة ميكروبية
Microorganisms antigens of	أنتيجينات الكائنات الدقيقة لـ
Migration inhibition test	اختبار تثبيط الهجرة
Milsteien and Kohler	ميلشتاين وكوهرلر
Mitogens	مولدات الانقسام
Modulation of antigens	تحويل الأنتيجينات
Monoclonal	وحيد النسيلة
- antibodies	أجسام مضادة
- applications	تطبيقات
Monokines	وحيد الكاينات
Mononuclear phagocytes	الخلايا اللاقعة وحيدة النواة
Morgenroth	مورجنورث
Mouldy hay antibodies to	الأجسام المضادة ضد القش المتعفن
Mucosal attachment	الاتصال بالأغشية المخاطية
Mucosal-associated lymphoid tissue (MALT)	النسيج الليمفي المرتبط بالخلايا المخاطية (اختصار مولت)
Multidrug resistance in tumours	مقاومة الأورام للعقاقير المتعددة
Multiple	متعدد
- myeloma	سرطان نخاع العظام
- sclerosis (MS)	التصلب (اختصار التصلب المتعدد)
Murine leukemia viruses,	فيروسات لوكيميا الفئران
Myasthenia gravis,	مرض ضعف العضلات (مناعة ذاتية)
Mycobacterium leprae	مايكوبلازما - ليري (المسبب للجذام)
Mycoplasma	مايكوبلازما
- arthritis	- آرثریتيليس (يسبب التهاب المفاصل)
- mitogen (MAM)	مولد الانقسام (اختصار = مام)
Myeloid cells,	خلايا نخاع العظام
Myeloma	سرطان نخاع العظام (مايلوما)
- cells,	- خلايا

- protein	- بروتين
Myxoedema	انتفاخ الأغشية المخاطية (مناعة ذاتية)
N	
N region additions to antibody diversity	إضافات منطقة N لتنوع الجسم المضاد
NBT test	اختبار تترازوليام النابترو الأزرق (إن بي تي اختصار)
NK cells	الخلايا القاتلة طبيعية (اختصار إن كيه)
- and transferrin receptor	ومستقبل ترانسفيرين
Natural Killer (NK) cells	الخلايا القاتلة طبيعية (إن كيه)
<i>Nisseria gonorrhoeae</i>	نيسيريا جونوري (مسبب السيلان)
Neonatal	حديث الولادة
- meningitis streptococcal	- الالتهاب السحائي الاستربتوكوكي
- thymectomy	- إزالة الغدة الزعترية
Neutralizing antibodies	أجسام مضادة معادلة
Neutralization of viruses	معادلة الفيروسات
Neutrophils	الخلايا المتعادلة
- and inflammation	والالتهاب
Newcastle disease virus	فيروس مرض نيوكاسل (يصيب الدجاج)
Nodular vasculitis	التهاب الأوعية العقدي
Non-covalent intermolecular forces	القوى بين الجزيئية غير التساهمية
Non-invasive bacteria	البكتيريا غير المنتشرة
Non-secretors and susceptibility	غير المفرزة والقابلة
Non-specific immunotherapy	العلاج المناعي غير النوعي

O

Occupational hazards vaccines for	لقاحات لمخاطر الوظيفة
Oncogenes	الجينات السرطانية
- and tumours	- والأورام
- viral	- الفيروسية

Opportunistic pathogens	الكائنات الممرضة الانتهازية
Opsonins	المحسّس
Opsonization by antibody	التحسيس بالجسم المضاد
Optimal proportions	نسب مثالية
Organisms	كائنات
- commensal	- معايشة
- toxigenic	- مولدة للسموم
Oxygen dependent killing	القتل المعتمد علي الأكسجين

P

PALS, (Periarteriolar lymphoid sheath)	الغمد الليمفي حول الشرياني (اختصار بالز)
PCR, (Polymerase chain reaction)	تفاعل سلسلة إنزيم البلمرة (اختصار بي سي آر)
PPD, (Purified protein derivative)	مشتق البروتين المنقى (اختصار بي بي دي)
Papilloma virus,	الفيروس الحلقي (بابيلوما)
Papilloma viruses and tumours	الفيروسات الحلمية والأورام
Paracrine	شبة غدة
Parasites	طفيليات
- and cell mediated immunity	- والمناعة الوسيطة بالخلية
- and immunosuppression	- والكبح المناعي
- and type 3 hypersensitivity	ونوع ٣ من فرط الحساسية
- human	البشرية
- immunity	مناعة
- immunopathology,	الأمراض المناعية
- infections	الإصابات
- and antibody	- والجسم المضاد
- immunodiagnosis	- التشخيص المناعي
- innate immunity to	- المناعة الطبيعية ضد (الطفيليات)
- malaria	- الملاريا
- T-cell lysis	- تحلل خلية - ت

Paratope	التكوين الشبيه
Passive	السالبة
- acquired immunity	- المناعة المكتسبة
- immunization	- التحصين . التمنيع
Patch tests	اختبارات اندفاعة
Pathogens	الكائنات الممرضة
- intracellular	- الداخلى خلوية
- opportunistic	- الانتهازية
Paul-Bunnell test	اختبار يول - بانيل
Penicillin hypersensitivity	فرط الحساسية للبنيسيلين
Peptidoglycan,	بيتيدوجليكسان
Perforin	بورفورين (المثقب)
Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)	الغمد الليمفى الحول شرياني
Peyer's patches	لطنخ (بطش) باير
Phagocyte	خلية لاقمة (مبتلعة آكلة)
- chemotaxis of	- الجذب الكيميائي لـ
- complement receptors	- مستقبلات المكمل
- endosome	- الجسم الداخلى
- enzyme tests for	- الاختبارات الإنزيمية (للخلية اللاقمة)
- functional tests for	- الاختبارات الوظيفية (للخلية اللاقمة)
- Fc receptors	- مستقبلات القطعة المتبلورة
- macrophages	- اللاقمة الكبيرة (من الخلايا اللاقمة)
- neutrophils	- الخلايا المتعادلة
- phagocytosis	- الالتقام الخلوي (للخلية اللاقمة)
- phagosome	- الجسم اللاقم
- polymorphonuclear	- الخلايا متعددة شكل النواة
- reactive	- متفاعلة
- nitrogen intermediates	- وسائط النيتروجين
- oxygen intermediates	- وسائط الأكسجين

- receptors and bacteria

Phagocytic activity tests for

Phagocytosis

- capsulate bacteria

- oxygen dependent killing

Phagolysosome

Phagosome

Phagosomes

Plague vaccine

Plasma cells

Platelets

- antigens

- vasoactive amines

Poly Ig receptor

Polyclonal

- activators

- antiserum

Polymerase chain reaction (PCR)

Polymorphonuclear leucocytes

Polypeptide hormone assays

Polyribitol capsule of *H. influenzae*

Prausnitz-Kustner test

Precipitates

Precipitation

Preformed mediators of mast cells

Pregnancy associated substances

Prick tests

Primary

antibody-antigen reactions

- المستقبلات المتفاعلة والبكتيريا

اختبارات نشاط الالتقام الخلوي لـ

الالتقام الخلوي

- للبكتيريا المحفظة

- المعتمد على القتل بالأكسجين

الجسم الملتقم المحلل

الجسم الملتقم

الأجسام الملتزمة

لقاح الطاعون

خلايا بلازما

صفائح دموية

- أنتيجينات

- الأمينات المنشطة للأوعية

مستقبل متعدد للجلوبولين المناعي (أي جي اختصار)

متعدد النسائل

- المنشطات

- المصل المضاد

تفاعل سلسلة إنزيم البلمرة (بي سي آر)

الخلايا البيضاء متعددة شكل النواة

معايير الهرمون عديد الببتيد

المحفظة عديدة الريبيتول لهيموفيلاس إنفلونزي

اختبار برونزيتز كاستر

رواسب

الترسيب

وسائط الخلايا الحلمية سابقة التكوين

المواد المرتبطة بالحمل

اختبارات الوخز

ابتدائي

- تفاعلات الجسم المضاد - الأنتيجين (الابتدائية)

immune response	- الاستجابة المناعية (الابتدائية)
lymphoid organs	- الأعضاء الليمفاوية (الليمفية)
Primulin in hypersensitivity	برميولين في فرط الحساسية
Proteasome	جسم يحتوي علي الإنزيمات المحللة للبروتين
Protein A	بروتين - أ
Protozoa immunity to	مناعة الأوليات ضد
Prozone phenomenon	ظاهرة منطقة الاستقرار
Pulmonary aspergillosis	الالتهاب الرئوي الأسبرجيلوزي
Pyrexia	ارتفاع الحرارة (الحُمى ، السخونة)

R

RNA virus replication	تكاثر فيروسات ح ن ر
Rabies vaccines	لقاحات السعار
Radioimmunoassays,	معايرات الإشعاع المناعي
Ragweed antigen	أنتيجين العشب الراجي
Reaction transfusion	تفاعلات نقل الدم
Reactive	متفاعل
nitrogen intermediates	- وسائط النيتروجين
oxygen intermediates	- وسائط الأكسجين
Recirculation of lymphocytes	إعادة دوران الخلايا الليمفاوية
Recognition of antigen by T-cells,	التعرف إلى الأنتيجين بواسطة خلايا - ت
Regulation of complement activity	تنظيم نشاط المكمل
Reiter's syndrome	عرض ريتير
Reoviruses and macrophages	فيروسات ريو واللاقمات الكبيرة
Replication cycle of viruses	دورة تكاثر الفيروسات
Resident macrophages,	لاقمات كبيرة ساكنة
Resistance to intracellular digestion	المقاومة للهضم الداخل خلوي
Respiratory syncytial virus	فيروس من الدمج الخلوي التنفسي
retroviruses	الفيروسات العكسية (الرجعية)

- and tumours	والأورام
- transforming	المحولة
Reverse transcriptase	إنزيم النسخ العكسي
Rhesus	ريزاس (نوع من القروء) توجد أنتيجينات مشابهة لمثيلتها لدى الإنسان
- antibodies detection of	- اكتشاف الأجسام المضادة (لريزاس)
- groups	- مجموعات
- immunization suppression of	- إحباط التحصين ضد ريزاس
- incompatibility	- عدم التوافق مع ريزاس
Rheumatoid arthritis	التهاب المفاصل الروماتويدي
- factor	- عامل
- immune complexes	- المعقدات المناعية
- test for	- اختبار للكشف عن
Rubella vaccines	لقاحات الحصبة الألمانية

S

SCID	نقص المناعة المشترك القاسي (اختصار)
SV-40 virus	فيروس مسبب الفراغات لدى القروء - ٤٠ (اختصار)
<i>Salmonella typhi</i>	سالمونيلا تايفي
Schistosomiasis	مرض البلهارسيا
- and T-cell subsets.	- وتحت مجموعات خلية - ت
Secondary	ثانوي
- antigen-antibody reaction	- تفاعل الأنتيجين - الجسم المضاد (الثانوي)
- immune response	- تفاعل مناعي
- immunodeficiency	- نقص مناعي
- lymphoid organs	- أعضاء ليمفية
Secretor state and infection	حالة الإفراز والإصابة
Secretory	إفرازي
- component of IgA	- مكون الجلوبيولين المناعي - أ
- IgA	- الجلوبيولين المناعي - أ - (أي جي أي - اختصار)

- IgA and <i>N. gonorrhoeae</i>	- الجلوبيولين المناعي أ ونيسيريا جونيوري
Sedormid purpura	الاحمرار الأرجواني الناتج عن دواء سيدورميد
Self tolerance	تحمل الذات
Septic shock	صدمة الكائنات الممرضة
Sequential epitope	التكوين الفوقي التابعي
Sequestered antigens	أنتيجينات معزولة
Serum,	مصل
- sickness	- مرض (المصل)
Sialic acid	حمض سياليك (سكر حامضي)
Sickle cell disease	مرض الخلية المنجلية
Single radial immunodiffusion	الانتشار المناعي وحيد القطر
Skin tests in cell mediated immunity	اختبارات الجلد في المناعة الوسيطة بالخلية
Somatic mutation	الطفرة الجسدية
Spleen	طحال
Steric hindrance	إعاقة واعية (فيزيائية)
Subacute sclerosing panencephalitis (SPPE)	الالتهاب المخي الكلي التصليبي
	تحت الحاد (اختصار إس إس بي أي)
Subclass of antibody	تحت قسم الجسم المضاد
Subunit vaccines	لقاحات تحت الوحدة
Superantigens	الأنتيجينات القوية (المتفوقة)
Surface protection from viruses	الوقاية السطحية من الفيروسات
Survillance and tumours	المراقبة والأورام
Susceptibility	الاستعداد للإصابة
- and age	- والعمر
- measles	- الحصبة
- virus infections	- للإصابة الفيروسية
Swiss-type agammaglobulinaemia	النوع السويسري من نقص الجلوبيولينات المناعية جاما في الدم
Synergistic effect of cytokines	التأثير التآزري للسيتوكينات
Syphilis tests for	اختبارات الزهري لـ

Systemic lupus erythematosus

الذئبة الحمراء الجهازية (مرض)



T-cell

خلية - ت

- activation
- and cell damage in infection
- and infection
- antigen recognition by
- CD3 complex
- CD4
- cytotoxicity and parasites
- development
- epitopes
- gamma delta
- helper
- receptor
- allelic exclusion
- diversity
- genes,
- selection of
- subsets

- تنشيط
- وعطب الخلية في الإصابة
- والإصابة
- التعرف إلى الأنتجين بواسطة
- معقد سي دي - ٣
- سي دي - ٤
- التحلل الخلوي والطفيليات
- التكشف
- التكوينات الفوقية
- جاما دلتا (الجلوبيولين المناعي - د)
- مساعد
- مستقبل
- الاستبعاد البدائلي
- تنوع
- جينات
- انتخاب
- تحت مجموعات

T-lymphocytes

الخلية الليمفاوية - ت

See T- cell

انظر خلية - ت

Teichoic acid

حمض نيكويك

Temperature

درجة الحرارة

Thymectomy neonatal

إزالة الغدة الزعترية لحديث الولادة

Thymic

زعثري

- dysplasia
- selection of T-cells

- نقص الخلايا (الزعترية)
- انتخاب خلايا - ت

Thymus	الغدة الزعترية
- independent antigens	- الأنتيجينات المستقلة عن الغدة الزعترية
Thyroid stimulating hormone	الهرمون المستحث للغدة الدرقية
Tissue	نسيج
- transplantation	- زراعة (إعادة)
- typing	- تنوع
Titre Togavirus	عيار (قياس)
Togavirus	فيروس عبائي
Tolerance	التحمل
- Natural and acquired	- طبيعي ومكتسب
Toxigenic organisms	كائنات مولدة للتسمم
- cholera	- الكوليرا
- diphtheria	- الدفتيريا
Toxoids	توكسويدات (سموم بكتيرية مضعفة)
<i>Toxoplasma gonidii</i> ,	توكسوبلازما جونيدياي
Trafficking of lymphocytes	مرور الخلايا الليمفاوية
Transferrin receptor and NK cells	مستقبل ترانسفيرين والخلايا القاتلة طبيعية
Transforming viruses	الفيروسات المحولة
Transfusion	نقل (الدم والسوائل)
- infection transmission	- نقل الإصابة (بنقل الدم)
- reactions	- تفاعلات
Transplantation	نقل (زرع) الأعضاء
- adoptive transfer	- النقل المدعوم
- and tissue typing	- وتنوع النسيج
- antibody in	- الجسم المضاد في زراعة الأعضاء
- antigens	- الأنتيجينات
- clinical aspects	- النواحي الإكلينيكية
- cyclosporin use	- استخدام سايكلو سبورين
- donor	- المانح

- matching	- المطابقة
- selection	- الانتخاب
- enhancement	- التعزيز (التحسن - التقوية)
- first set rejection	- المجموعة الأولى للرفض
- graft rejection	- رفض الزراعة
- immunosuppression	- التثبيط (الإحباط) المناعي
- leucocyte grouping	- تصنيف مجموعات الخلايا البيضاء
- of tissue	- للنسيج
- second set rejection	- المجموعة الثانية للرفض
- tolerance	- التحمل
Triple vaccine	اللقاح الثلاثي
Trypanosomes	تريبانوسومات
- evasion by	- المراوغة بواسطة تريبانوسوما
- vaccines	- لقاحات
Tuberculin response	استجابة تيوبريكولين
Tumour	ورم
- antigens,	- أنتيجينات (مستضدات - مولدات الضد - أجسام غريبة)
- shedding	نز (خروج) طرح
- associated antigens	- الأنتيجينات المرتبطة
- chemotherapy	- العلاج الكيميائي
- effector mechanisms	- الآليات الفعالة
- immunity to	- المناعة ضد
- immunosurveillance	- المراقبة المناعية
- immunotherapy	- العلاج المناعي
- necrosis	- تقرح (نخر)
factor (TNF)	عامل (تي إن إف اختصار)
Tumours and alpha interferon	الأورام وإنترفيرون ألفا
Type 1 hypersensitivity mechanism	آلية فرط الحساسية نوع - ١
Type 2 hypersensitivity	فرط الحساسية نوع - ٢

Type 3 hypersensitivity

فرط الحساسية نوع - ٣

Type 4 hypersensitivity

فرط الحساسية نوع - ٤

Thyphus vaccines

لقاحات التيفوس

U

Universal

عام

- donor

- مانح

- recipient

- مستقبل

V

Vaccination

تطعيم (تحصين - تلقيح)

- new developments

- التطويرات الجديدة

- procedures

- طرق

- whooping cough,

- السعال الديكي

Vaccine

لقاح (طعم)

- anti-idiotypic

- مضاد النوع المعيز (الذاتي)

- attenuated

- المضعف (الموهن)

- autogenous

- ذاتي التولد

- Chagas disease

- مرض شاجاس

- cholera,

- كوليرا

- contraindications

- الموانع (الاعتراضات)

- encapsulation of antigens

- إحاطة الأنشيجينات بمحافظ

- entric

- معوي

- influenza

- الإنفلونزا

- killed

- المقتول

- leprosy

- الجذام

- live

- الحي

- malaria

- ملاريا

- measles	- الحصبة
- meningitis	- الالتهاب السحائي
- MMR	- الحصبة والنكفية والحصبة الألمانية (إم إم آر - اختصار)
- mumps	- الغدة النكفية
- non-reverting mutants	- الطفرات غير المتقلبة
- occupational hazards,	- مخاطر العمل (الوظيفة)
- plague	- الطاعون
- rabies	- السعار
- reactions	- تفاعلات
- recombinant	- معاود الارتباط
- routine procedures	- الطرق الروتينية (الوتيرية)
- rubella,	- الحصبة الألمانية
- safety	- الأمان
- split	- الفصل (الشطر) (المقتت)
- subunit,	- تحت الوحدة
- toxoids	- توكسويدات (سموم بكتيرية مضعفة)
- travellers	- المسافرين
- triple	- الثلاثي
- trypanosomes	- تريپانوسومات
- typhoid	- تيفويد
- typhus	- تيفوس
- vaccinia recombinants	- معاودات ارتباط الفاكسينيا
- viral	- فيروسي
- yellow fever,	- الحمى الصفراء
Variable recombinations of antibody	معاودات الارتباط المتغيرة للجسم المضاد
Vasoactive amines from platelets	الأمينات النشطة على الأوعية من الصفائح
Viral	فيرومي
- elimination	- إزالة (استبعاد)
- haemagglutinin	- الملزّن الدموي

hepatitis and HLA-A8,	- التهاب الكبدى وأنتيجينات الخلايا البيضاء البشرية أ-٨
- host reactions	- تفاعلات العائل
- immunity	- المناعة
- and antibodies	- والأجسام المضادة
- measles	- الحصبة
- respiratory viruses	- الفيروسات التنفسية
- infection immune complexes	- الإصابة والمعدنات المناعية
- peptides	- ببتيدات
- and MHC	- ومعقد التوافق النسيجي الأعظم
- replication	- تكاثر
- and viruses	- والفيروسات
- tissue damage	- عطب النسيج
- vaccines	- لقاحات
Virulence	شراسة (ضراوة)
- and capsules	- والمحافظ
Virus	فيروس
- and antigenic variation	- والتباين الأنتيجيني
- and demyelinating disease	- ومرض إزالة غشاء الخلايا العصبية
- and immune deficiency	- والنقص المناعي
- and lymphocyte depression	- وتثبيط الخلية الليمفاوية
- and surface protection	- والحماية السطحية
- antigen presentation	- تقديم الأنتيجين
- antigenic drift	- الانحراف الأنتيجيني
- bloodstream protection,	- وحماية مجرى الدم
- coxsackie	- كوكساكي
- dengue	- الدنجي
- depression of immunity	- تثبيط (كبح) المناعة
- echovirus	- فيروس إكو
- enveloped RNA	- حنر المغلف

- Epstein-Barr, إيشتاين - بار
- flavovirus - فيروس فلافو (صفراوي)
- hepatitis B immune complexes, - التهاب الكبدى ب والمقدرات المناعية
- herpes simplex - القوباء البسيط
- HIV - إتش آى فى (اختصار فيروس الأيدز)
- HTLV-I - إتش تي إل فى ١
- immunity - المناعة
- infections - إصابات (عدوى)
- latent - كامنة
- susceptibility - الاستعداد
- influenza epidemics - وبائيات الإنفلونزا
- lymphocytic choriomeningitis - محلل الخلايا الليمفاوية والمسبب لالتهاب
الأغشية السحائية
- murine leukemia - لوكيميا الفئران
- neutralization - المعادلة
- Newcastle disease - مرض نيوكامسل (شوطة الدجاج)
- oncogenes - الجينات السرطانية
- papilloma - الحلقي
- penetration - اختراق
- polio and IgA - شلل الأطفال والجلوبيولين المناعي - أ
- portal of entry - بوابة الدخول
- replication cycle - دورة التكاثر
- respiratory syncytial - الدمج الخلوي التنفسي
- retro virus, - الفيروس العكسي (الرجعي)
- retroviruses and tumours - الفيروسات العكسية والأورام
- SV-40 - فيروس مكون الفراغات لدى القروء (إس فى - ٤٠ اختصار)
- togavirus - الفيروس العباتي
- uncoating - التقشير
- West Nile - غرب النيل

W

Wassermann test

اختبار وازرمان

West Nile virus

فيروس غرب النيل

Western blotting

النشف الغربي (ويسترن)

Widal test

اختبار فيدال

Y

Yellow fever vaccines

لقاحات الحمى الصفراء

كشاف الموضوعات



ثانوية ١٦٥
أسواط بكتيرية ٢٢٨
إصابات (عدوى)
بكتيرية ٢٢٢، ٢٢٧-٢٣٠، ٢٣٨-٢٥١
طفيلية ٢٨٥-٣٠٢
فطرية ٢٢٢، ٣٠٣-٦٣٠
فيروسية ٢٢٢، ٢٣٠-٢٣٣، ٢٥١-٢٨٥
الأجسام المضادة (جلوبيولينات مناعية) ٦٥
الأقسام ٦٦، ٦٧
التباين ٨٩، ٧٧
التكوينات الفوقية ١٧، ٥٦، ٦٠
التكوينات الفوقية الشبيهة ٦٠
المحسسون ٩٣-٩٤
وحيدة النسيلة ١٦٧-١٧٢
البكتريا ٢٢٨
التقام خلوي (ابتلاع) ٤٥
التهابات ٥١
الوبائيات وفيروس الإنفلونزا ٢٦٤
آليات الدفاع ٢٤٣

أب صفر ٣٤٤
ابتلاع ٤٥
إتش-٢-١٠٨
إتش أي في ٢٥٤
إتش إل إيه ١٠٨
إتش تي إل في ٣٧١
أجسام محللة ٣٠
إحمرار ٢٠٦
اختبار
الزهري ٤٦٦، ٤٧٧
العامل الضد نووي ٤٨٣
بروزنيتز-كاستر ٤٨٠
فار ٤٥٢
فيدال ٤٦٢
كومبس ٤٦٥
وازرمان ٤٦٦
استجابة مناعية
ابتدائية ١٦٥

- آليات المروغة ٢٢٠
آليات زراعة العضو ٣٥١
إليزا ٤٧٤
إنترفرون ٣٢٢
إنترليكونات ١٥٦-١٦٠
أنتيجينات ٥٥-٦٥
التعرف ٩٨-٩٩
التكوينات الفوقية التشكيلية ٦١
التوافق النسيجي ١٠٧
الخلايا البشرية البيضاء (إتش إل إيه) ١٠٨
التحوير ٣٧٩
التقاطعية ٤٢٦
انتخاب نسيلي ١٤٣-١٤٥
إنزيم محول س-٣ (كونفرتيز) ٢٢٣
تحصين (تطعيم) ٣١٠-٣٢٩
تحمل ٢٠٥-٢٠٧
تحوير الأنتيجينات ٣٧٩
تطعيم ٣١٠-٣٢٩
تعرف خلايا ت على الأنتيجين ١٠٠
تفاعل نقل الدم ٣٣٧
تقسيم كومبس وجل ٣٩١
تكشف ١٢٣
تكوينات فوقية ٥٦
تكوينات فوقية شبيهة ٦٠
تلزن دموي ٢٦٤
تنوع سلسلة لاما ٧٧
توافق المانع ٣٤٩
توكسيدات ٣١٨

ج

- جذب كيميائي ٤٤
جسم داخلي ٤٦
جسم ملتقم ٤٦
جسم ملتقم محلل ٤٦
جلوبيولين مناعي-أ ٧٢
جلوبيولين مناعي-ج ٧١
جلوبيولين مناعي-د ٧٤
جلوبيولين مناعي-م ٧٣
جلوبيولين مناعي-هـ ٧٥
جينات الاستجابة المناعية (اختصارها آر آي) ٩٦
جينات السلسلة الثقيلة ٨٠
جينات السلسلة الخفيفة ٧٨

ب

- بلعمة (ابتلاع : التقام) ٤٥
بروتينات الصدمة الحرارية ٤٣٩
بكتريا ٢٢٧
بكتيري ٢٣٨

ت

- تنبيط تنشيط المكمل ٢٢٣
تنبيط مناعي ٣٥٧
تجهيز الأنتيجين ١٥١
تحسين مناعي ٣٦٠

جينات سرطانة ٣٦٦, ٣٧٠

=

داء الفيل ٤٠٦

دم ٣٣١

دنجي (حمى وفيروس دنجي-أبوركب) ٢٦٦

ع

حامل ١٤٩

حساسية ٣٨٩

حمل (فصل-فرد) كهربي مناعي ٤٥٧-٤٥٩

ح

ذاكرة مناعة ٢٣٩

ه

ز

زرع (نقل) الأعضاء ٣٤٧

خلايا إيوسينوفيلية (حامضية) ١٤

خلايا بلازما ١٣٥, ١٤٥

خلايا-ب ١٤٦, ١٥٧

خلايا-ت ١٥٢, ١٥٩

خلايا حلمية (خلايا ماست)

خلايا دم بيضاء ٣٤٣

خلايا ذاكرة ١٣٥

خلايا قاتلة ١٧٥

خلايا قاتلة طبيعياً (إن كيه) ٤٩, ١٧٥

خلايا قاتلة منشطة بالليمفوكاين (اختصارها

لاك) ١٧٥

خلايا قاعدية (بيزوفيل) ١٥

خلايا لاقمة (مبتلعة. ملتهمة. آكلة) ٤٢

خلايا لاقمة وحيدة النواة ١٣

خلايا لانجرهانز ١٣١, ٤١١

خلايا ليمفاوية ١٣٤

خلايا متعادلة ١٤

س

سايتوكاينات ١٥٨

سايكولوجيون ٣٦٢

سرطان نخاع العظام المتعدد ٤٢٠

سلسلة ثقيلة ٨٠

سلسلة جيه ٧٢

سلسلة خفيفة ٧٨

سموم الحساسية ٤٢

سمية قتل الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد

والوسيط بالخلية ٩٤, ١٧٥

(اختصارها ADCC أيه دي سي سي)

ش

شرسون (عدوانيون) ٢٢٣

ص

صلمة الحساسية ٣٩١

صفائح دموية ١٥

ط

طفرة جسدية ٧٧

ع

عائل متسامح ٢١٩

عَرَض (متلازمة) الخلية الليمفاوية الكسولة ٤١٣

عَرَض (متلازمة) ريتز ٤٣٧

عقدة تضخم المكمل ٣٦

عقد ليمفاوية ١٢٩

علاج بالثييط المناعي ٣٦١

علاج مناعي

علاج مناعي غير نوعي ٣٨٢

علاج مناعي للسرطان ٣٨٢

غ

غدة زعترية (تيموسية - توتية) ١٢٧

ف

فرط الحساسية (أمراض الحساسية) ٣٨٩

فرط حساسية متأخرة ٣٨٩

فقر الدم التحللي ذاتي المناعة ٤٣٠

فيروس ٢٥١

ق

قابلة للإصابة (للعدوى) ٢٢٧

قاتلات الخلايا البيضاء (ليكوسيدينات) ٢٢٤

قطعة متبلورة (اختصار = Fc إف سي) ٩٣

ك

كامنة ٢٢٧

كائنات معايشة ٢٩

كائنات ممرضة انتهازية ٢٩

كائنات ممرضة داخل خلوية ١٩٩

ل

لاقمات (مبتلعات) كبيرة ٤٢ , ١٨٣

لاقمات كبيرة مستوطنة (مستقرة) ١٨٣

لطح (بَطَش) باير ١٣٣

لقاح (طعم) ٣١٠

لوكيميا الخلية الشعرية ٣٧٢

ليشمانيا ٢٨٧ , ٢٩١

ليكوترايينات ٥٢ , ٣٩٦

ليمفوكاينات ٤٩

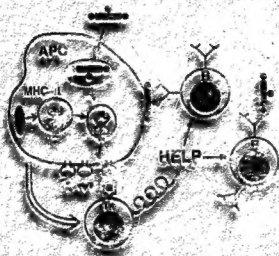
م

مايكروجلوبولين بيتا-٢ (الجلوبولين الدقيق) ١٠٨

- متلازمة (عَرَض) شديداً هيجاشي ٤١٣
 محافظ (علب) ٢٢٣
 محسون ٤٢
 معاكزة مناعية بالإنزيم المرتبط (إيزا) ٤٧٤
 معزز - محسن (أدجوفانت) ١٦٦
 معقدات مناعية ٩١
 معقد التوافق النسيجي الأعظم ١٠٧
 معوقين ٢٢٣
 مكمل ٣٢
 ملاريا ٢٨٥-٢٨٦
 ملزن دموي فيروسي ٢٦٤
 مناطق عالية التباين للجسم المضاد ٧٥
 مناعة صناعية (بالتلقيم والجلوبيولينات المناعية) ٣١٠
 مناعة فطرية (طبيعية - ولادية) ٢٣
 مناعة مكتسبة ١٢٣
 مناعة مكتسبة سالبة ١٢٥
 مناعة مكتسبة نشيطة ١٢٥
 منشئات الخلايا ١٣٣
 مولدات انقسام ١٤٦
 مولد سخونة داخلي ٥١
 مولد مناعي ٥٧
 مرض الذئبة الحمراء الجهازية ٤١٤ , ٤١٧
 مرض الروماتويد المناعي ٤٢٨ , ٤٣٦
 مرض السكر (البول السكري) ٤٤٠
 مرض الفيروسات نازعة غشاء الخلايا العصبية ٤٤٢
 مرض ضعف العضلات (مناعة ذاتية) ٤٤٣
 مرض عيوب النقص المناعي الابتدائي ٤١٤
 مرض نازعي قلف الأسر
 مرض المصل ٤٠٥
 مرض الورم الحبيب المزمن ٤١٢
 مرض هاشيموتو ٤٢٦
 مسار بديل للمكمل ٣٦
 مسار تقليدي للمكمل ٣٤
 مستقبلات متعددة للجلوبيولين المناعي
 مستقبل أسيتيل كولين ٤٤٣
 مصل مضاد ٦٥
 مضاد للخلية الليمفاوية ٣٦٢
 مضادات للسموم ٢٣٨
 معادلة الفيروسات ٣٦١
 معايير الإشعاع المناعي ٤٦٨
 معايير الهرمون عديد الببتيد ٤٧٢

الدكتور / ماهر البسيوني حنين

- ولد في الصويني بمحافظة الشرقية بجمهورية مصر العربية .
- تلقى تعليمه بمدارس الصويني ودير نجم والسبلاوين والمنصورة .
- حصل على بكالوريوس في الكيمياء والأحياء من كلية التربية - جامعة عين شمس ودبلوم خاصة في مناهج العلوم والصحة النفسية، وبكالوريوس العلوم من كلية العلوم بجامعة عين شمس بامتياز مع مرتبة الشرف .
- حصل على الماجستير في علم الفيروسات من جامعة ريدينج بإنجلترا والدكتوراه في علم الفيروسات من جامعة المنصورة .
- أجرى دراسات عليا بجامعة عين شمس وريدينج وكلية واي (جامعة لندن) وكلية الطب جامعة كولورادو بالولايات المتحدة الأمريكية .
- عمل معيداً ومدرساً مساعداً منذ عام ١٩٦٢م في كليات التربية والعلوم - جامعات عين شمس والنيسا والمنصورة .
- عمل مدرساً وأستاذاً مساعداً وأستاذاً بكلية العلوم جامعة الأزهر .
- قام بتدريس العديد من مقررات النبات والأحياء الدقيقة، كما عمل أستاذاً منتدباً لتدريس مقررات الفيروسات والمناعة والأحياء الدقيقة في جامعات عين شمس والزقازيق والمنصورة وقناة السويس وأسموان .
- درس مقررات معتمدة في علم المناعة وفروعها بجامعة ريدينج بإنجلترا وعدة مقررات متقدمة بكلية الطب - جامعة كولورادو بأمريكا .
- أشرف على العديد من رسائل الماجستير والدكتوراه في عدة جامعات .
- له أكثر من خمسين بحثاً في مجالات عزل وتصنيف فيروسات البكتريا والنبات وعن المضادات الفيروسية لفيروسات الإنسان والحيوان والنبات وكذلك الدراسات البيئية للفيروسات .
- قام بتأليف وترجمة العديد من الكتب في علوم النبات والأحياء الدقيقة .
- عضو بالعديد من الجمعيات العلمية المصرية والعربية والدولية .
- شارك في ترجمة الموسوعة العربية العالمية .
- اشترك في العديد من المؤتمرات العلمية المحلية والدولية
- له نشاط أدبي وثقافي عام .



وڊيڊ: ۷۳۱-۲-۵-۹۹۶

ISBN: 9960-05-731-3